



Universitat de Lleida

## **Incidència i factors de risc associats a l'exacerbació, ingrés hospitalari i mortalitat de la malaltia pulmonar obstructiva crònica i determinació de les efectivitats de les vacunacions antigripal i antipneumocòccica 23V**

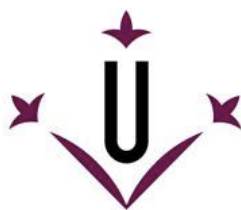
Josep Montserrat i Capdevila

<http://hdl.handle.net/10803/382630>

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Lleida

**Incidència i factors de risc associats a  
l'exacerbació, ingrés hospitalari i mortalitat  
de la malaltia pulmonar obstructiva crònica i  
determinació de les efectivitats de les  
vacunacions antigripal i antipneumocòccica  
23V**

Josep Montserrat i Capdevila

Doctorat en Salut

Director de tesi: Dr Pere Godoy

Any 2015

Departament de Cirurgia  
Facultat de Medicina  
Universitat de Lleida

**INCIDÈNCIA I FACTORS DE RISC ASSOCIATS A L'EXACERBACIÓ,  
INGRÉS HOSPITALARI I MORTALITAT DE LA MALALTIA PULMONAR  
OBSTRUCTIVA CRÒNICA I DETERMINACIÓ DE LES EFECTIVITATS DE  
LES VACUNACIONS ANTIGRIPAL I ANTIPNEUMOCÒCCICA 23V**

Tesi doctoral per optar al títol de Doctor en Medicina  
Josep Montserrat i Capdevila

Director de tesi:  
Pere Godoy Garcia

Lleida, 29 d'octubre de 2015

Aquesta tesi doctoral ha estat seleccionada per a gaudir d'una *Beca per a la capacitat en investigació i realització del doctorat en l'Atenció Primària*, en la modalitat de dotació econòmica de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol i l'Institut Català de la Salut a la convocatòria 2014.

Aquesta tesi s'ha pogut dur a terme, també, gràcies a les beques de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Lleida en la "I convocatòria Ajuts postMIR 2013" i "II convocatòria Ajuts postMIR 2014" de Promoció de la Recerca.

Als meus pares, pel seu exemple a la vida, pel seu suport incondicional, per la seva infinita estima, per ser gent de bon cor, per haver-me recolzat sempre i haver-me fet créixer en el si d'una família unida i amb valors.



## ÍNDEX DE CONTINGUTS

---

PREFACI .....	6
FINANÇAMENT I SUPORT .....	8
AGRAÏMENTS .....	9
RESUM.....	12
1. INTRODUCCIÓ.....	15
1.1. Epidemiologia de la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica.....	15
1.2. Les exacerbacions de la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica.....	19
1.2.1. Factors de risc associats amb l'exacerbació de la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica.....	21
1.2.2. Factors de risc associats amb l'ingrés hospitalari per exacerbació de Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica.....	22
1.2.3. Factors de risc associats amb la mortalitat global en la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica.....	25
1.3. La grip, la infecció pneumocòccica i la MPOC.....	27
1.4. La vacunació antigripal.....	28
1.5. Efectivitat de la vacunació antigripal.....	29
1.6. La vacunació antipneumocòccica 23V.....	29
1.7. Efectivitat de la vacunació antipneumocòccica 23V.....	30
2. JUSTIFICACIÓ .....	32
3. HIPÒTESI DE TREBALL .....	33
4. OBJECTIUS .....	34
5. MÈTODES .....	35
5.1. Estudi 1. Factors de risc associats a l'exacerbació en els malalts amb MPOC.....	35
5.1.1. Disseny.....	35
5.1.2. Població i mostra de l'estudi.....	35
5.1.3. Variables.....	36
5.1.4. Fonts de dades.....	37
5.1.5. Anàlisi de dades.....	37
5.1.6. Confidencialitat.....	38
5.2. Estudis 2.1 i 2.2. Models predictors d'ingrés hospitalari per exacerbació de la MPOC i Factors associats a la mortalitat global en els pacients diagnosticats de MPOC.....	38
5.2.1. Disseny.....	38

5.2.2. Població i mostra de l'estudi.....	38
5.2.3. Variables.....	39
5.2.4. Fonts de dades.....	39
5.2.5. Anàlisi de dades.....	40
5.2.6. Confidencialitat.....	40
5.3. Estudi 3. Efectivitat de la vacunació antigripal per evitar l'ingrés per exacerbació de la MPOC.....	41
5.3.1. Disseny.....	41
5.3.2. Població i mostra de l'estudi.....	41
5.3.3. Variables.....	41
5.3.4. Fonts de dades.....	41
5.3.5. Anàlisi de dades.....	42
5.3.6. Confidencialitat.....	42
6. RESULTATS. ARTICLES DE LA TESI.....	44
1- Risk factors of exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a prospective study. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2015 (Manuscript acceptat).	
2- Predictive Model of Hospital Admission for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. Respiratory Care. 2015 (Manuscript publicat)	
3- Factores asociados a la mortalidad global en los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Aten Primaria. 2015 (Manuscript publicat)	
4- Efectividad de la vacunación antigripal para evitar el ingreso hospitalario por agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2014 (Manuscript publicat)	
7. DISCUSSIÓ.....	49
8. CONCLUSIONS.....	56
9. RECOMANACIONS.....	58
10.BIBLIOGRAFIA.....	59
11.ANNEXES.....	74
11.1. Altres articles publicats derivats del projecte.....	74
1- Factores Asociados a recibir la vacunación antigripal en profesionales de atención primaria. Gac Sanit. 2015 (Manuscript publicat)	
2-Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study. BMC Fam Pract. 2015 (Manuscript enviat)	

## PREFACI

---

Aquesta tesi doctoral estudia les efectivitats de les vacunacions antigripal i antipneumocòccica 23V en els pacients amb Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC) com a mesures de prevenció primària d'agudització de la malaltia (A-MPOC), d'ingrés hospitalari per exacerbació, i de mortalitat per totes les causes; alhora, s'estimen a través de models *score* de predicció de risc, aquells factors de risc associats a l'exacerbació, a l'hospitalització i a la mortalitat, respectivament, en aquest subgrup de malalts.

Els meus primers passos en aquest camp de recerca es remunten a l'any 2011 quan vaig cursar el Diplom en Sanitat (Postgrau "Expert en Salut Pública" per l'Institut d'Estudis de la Salut). La tesina del Diplom vaig realitzar-la sobre l'efectivitat de la vacunació antigripal per evitar l'hospitalització per agudització de la MPOC en els pacients de la regió sanitària del Pla d'Urgell, amb l'ajuda i supervisió acadèmica del Dr Pere Godoy. Aquest estudi, poc temps després, va ser publicat a *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. A partir d'aquest treball i atenent a les limitacions inherents a l'estudi, ens vam plantejar seguir aquesta línia de treball calculant, alhora, l'efecte additiu de la vacunació antipneumocòccica 23V sobre l'antigripal en quant a prevenir l'exacerbació, l'ingrés per A-MPOC i la mortalitat i al mateix temps, determinar l'efectivitat de les vacunacions segons la gravetat de MPOC, seguint les guies GOLD, i determinar aquells factors associats amb la A-MPOC a través de l'elaboració de models *score* de predicció de risc. En el mateix espai de temps i ja finalitzant els quatre anys de formació especialitzada MIR va sorgir la "I convocatòria d'ajuts a la recerca, Programa postMIR 2013" convocada per l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Lleida, en col·laboració amb la Diputació i l'Institut Català de la Salut. Es va presentar aquest projecte i va sortir guanyador, essent el treball més ben valorat per la comissió externa d'avaluació (AGAUR). Aquesta beca em va permetre un contracte per un any com a investigador a l'IRB Lleida en la Unitat d'Epidemiologia Aplicada, coordinada pel director d'aquesta tesi, el Dr Pere Godoy permetent-me dedicar bona part de la jornada laboral a treballar en aquest projecte. Al finalitzar el primer any de treball a l'IRB, l'ampliació del projecte presentat a "II convocatòria d'ajuts a la recerca, Programa postMIR 2014" també va ser premiat i alhora, es va aconseguir una de les cinc beques convocades a Catalunya per l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol en la "14<sup>a</sup> Beca per a la capacitació en investigació i realització del doctorat a l'Atenció Primària". Aquests ajuts han permès dedicar esforços, temps i recursos a la realització d'aquesta tesi.

El resultat és el conjunt dels quatre articles en què es basa aquesta tesi doctoral més dos articles annexats que en resulten de l'estudi, en total s'adjunten sis articles en aquesta tesi doctoral.

La tesi s'ha estructurat en 11 capítols:

El primer sintetitza la informació més actualitzada sobre l'epidemiologia de la MPOC com a problema de Salut Pública de primera magnitud. Alhora, s'analitza el paper de les vacunacions antigripal i antipneumocòccica 23V com a mesures preventives d'agudització en els pacients amb MPOC. Al mateix temps, es detallen els factors de risc associats a l'agudització de la malaltia, a l'hospitalització de la mateixa i a la mortalitat global en aquests pacients.

El capítol segon i tercer corresponen a la justificació i les hipòtesis que es volen contrastar. Els objectius es detallen en el capítol quart. En el cinquè es recull la metodologia, s'hi fa una descripció per separat dels tres estudis de què consta la tesi, dos de cohorts retropectives (un format per 2.501 malalts diagnosticats de MPOC provinents de 7 ABS de la Regió Sanitària de Lleida i el segon format per 1.323 malalts diagnosticats de l'ABS Pla d'Urgell) i el tercer estudi és de cohorts prospectives format per 512 malalts diagnosticats de MPOC de l'ABS Pla d'Urgell; per cada estudi s'aporta informació sobre el disseny, població d'estudi, variables, fonts de dades i anàlisi estadística dels articles derivats de cadascun dels dos estudis. El capítol sisè l'integren els quatre articles de la tesi. En el capítol setè s'hi presenta la discussió conjunta dels articles, així com les limitacions més importants. En el capítol vuitè es presenten les conclusions principals de la tesi. Posteriorment, en el capítol novè s'integren les consideracions finals de la tesi, el que aporta aquesta tesi en la pràctica clínica. El capítol desè integra la bibliografia i finalment, l'onzè, els annexos format per dos articles publicats i derivats d'aquesta tesi.

Els resultats d'aquesta tesi permeten donar resposta a algunes preguntes plantejades inicialment i posen de manifest l'efectivitat de les vacunacions antigripal i antipneumocòccica 23V en els malalts amb MPOC, l'infraregistre en el diagnòstic d'aquesta malaltia, l'existència de factors de risc associats a l'exacerbació, a l'ingrés i a la mortalitat, independents de la gravetat (GOLD) de la malaltia, etc. i que tenen implicacions en quan al pronòstic i a la qualitat de vida d'aquests pacients.

## FIANANÇAMENT I SUPORT

---

Aquesta tesi ha resultat guanyadora amb les beques: “I convocatòria d’ajuts a la recerca: Programa PostMIR 2013” i “II convocatòria d’ajuts a la recerca: Programa PostMIR 2014” de Promoció de la Recerca, convocades per l’Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Lleida en col·laboració amb la Diputació de Lleida i l’Institut Català de la Salut.

Aquesta tesi també ha estat guanyadora d’un ajut econòmic en la convocatòria 2014 de les “Beques per a la capacitació i realització del doctorat en l’Atenció Primària” de l’Institut d’Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol.

La Unitat d’Epidemiologia Aplicada de l’Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Lleida ha donat suport en la realització de la tesi.

La Unitat d’Epidemiologia i Vacunes del Servei Territorial de Salut a Lleida ha proporcionat la ubicació a la Unitat d’un despatx de treball amb ordinador.

La Unitat de Farmàcia del CatSalut de Lleida ha cedit l’ús de les bases de dades de dispensació de fàrmacs amb recepta mèdica a la Regió Sanitària de Lleida, per principi actiu i marca comercial, en el període d’estudi corresponents.

La Unitat de Suport a la Recerca en Atenció Primària de Lleida-Pirineus (Institut Català de la Salut), depenent de l’IDIAP Jordi Gol ha facilitat el suport estadístic i assessorament.

La Direcció Territorial de Salut a Lleida ha recolzat el projecte.

La Direcció d’Atenció Primària de Lleida de l’Institut Català de la Salut ha donat suport a aquest projecte des del primer moment, facilitant la seva realització i permetent l’anàlisi de les bases de dades anonimitzades del Servei d’Informació d’Atenció Primària, amb la informació demogràfica dels pacients de la Regió Sanitària inclosos en els diferents estudis.

La Direcció de l’ABS Pla d’Urgell ha recolzat aquest projecte donant el vistiplau per a poder ser dut a terme emprant com a mostra de l’estudi els pacients diagnosticats de MPOC de tota l’Àrea Bàsica de Salut del Pla d’Urgell.

## AGRAÏMENTS

---

Al Dr Pere Godoy, tutor assistencial i director d'aquesta tesi per la seva inestimable ajuda, assessorament, pulcritud en el treball, per encoratjar-me dia a dia, per la seva sempre disponibilitat i amabilitat, per dedicar hores i hores en cap de setmana i festius en revisar aspectes d'aquest treball, sense ell aquest treball mai hagués vist la llum, moltes gràcies Pere.

Al Josep Ramon Marsal, tècnic de la Unitat de Suport a la Recerca (USR) ICS Lleida-Pirineus, per la seva dedicació en l'anàlisi estadística de les dades recopilades, per la seva implicació en aquest projecte i per la seva sempre orientació i ajuda. Per ser present en totes les reunions d'equip i aportar idees sempre innovadores i interessants.

Al Dr Ferran Barbé pel seu assessorament i ajuda en la realització d'aquest projecte. Per les seves valuoses aportacions en les reunions d'equip i per la seva sempre bona predisposició i amabilitat en revisar articles i projectes.

Al Dr Leonardo Galván, per la seva col·laboració aportant informació sobre prescripció farmacològica en bases de dades de pacients de la Regió Sanitària de Lleida.

A la Inés Cruz, cap de la USR per vetllar per la realització del treball i per orientar-me i aconsellar-me.

A la Virginia Sánchez i al Manel Pena, tutora de MIR i coordinador de MIR a l'ABS Pla d'Urgell, respectivament, pels anys de formació especialitzada, pel camí que des de l'inici m'han ajudat a recórrer com a metge, pel recolzament, per la bona praxis mèdica, consells i amistat.

Als companys del CAP de Mollerussa, per aquesta munió afectiva i calidesa que des del primer dia m'han fet sentir, sempre ho agrairé.

Als professors que m'heu ajudat a tenir aquesta inquietud en cercar la veritat de les coses, des de l'Infant, passant pels 12 anys a La Salle, Blancafort, Universidad de Navarra, Colegio Mayor Larraona, CIM Asturias fins els professors dels màsters i postgraus de la Universitat

de Lleida i Universitat de Barcelona. Gràcies per la vocació en ensenyar.

Als metges de l'Hospital Arnau de Vilanova de Lleida pel que m'heu ensenyat.

A la Direcció de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Lleida per les dues beques concedides (programa postMIR 2013 i 2014 de promoció de la recerca); als Dr Xavier Matias-Guiu i Dr Elies Daura, pel seu suport i perquè gràcies a les beques convocades m'ha permès dedicar temps a la recerca.

A la Direcció Territorial de Salut a Lleida, al Dr Josep Pifarré per interessar-se en el projecte des del principi i per recolzar-lo aportant les màximes facilitats per la seva realització. Moltes gràcies.

A la Direcció d'Atenció Primària de l'Institut Català de la Salut a Lleida, al Dr Eugeni Paredes, a la Dra Núria Nadal i a la Sra Àngels Costa per interessar-se des del primer moment en aquest projecte donant el seu recolzament i el seu suport i facilitant els mitjans per poder-lo dur a terme. Moltes gràcies per la confiança i ajuda. Molt agraït.

A la Direcció de l'ABS Pla d'Urgell, a la Dra Mar Álvarez i a la Sra Xesca Ferrer per donar sempre les màximes facilitats per poder realitzar el treball de camp al CAP de Mollerussa i poder utilitzar els recursos per poder realitzar les espirometries. Gràcies.

A l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol per premiar el projecte en la "14<sup>a</sup> Beca per a la capacitació en investigació i realització del doctorat a l'Atenció Primària".

Al personal dels Serveis Territorials de Salut a Lleida, especialment al personal de la Unitat d'Epidemiologia i Vacunes, liderada pel Dr Godoy, per la seva acollida, amabilitat en el tracte i permetre'm treballar a la seva Unitat durant dos anys on m'he sentit apreciat i m'han ajudat en tantes coses. El meu més sincer agraïment.

Als meus pares, als que els hi dec tot el que sóc i on he arribat, per la flama viva que de petit han encès en mi per tenir esperit de superació i esforçar-me en assolir fites. Per ser el meu exemple a seguir a la vida, per la seva entrega als altres i sobretot per ser gent de bon

cor i senzilla. Mai us podré agrair tot el que heu fet i confiat en mi.

A la resta de família que sou els que m'acompanyeu en aquest camí, per recolzar-me sempre.

A la Laura Vilaplana.

A tots els pacients de l'ABS Pla d'Urgell i especialment als malalts amb MPOC, sense ells aquesta tesi no seria possible, gràcies pel vostre temps, col·laboració i bona predisposició en col·laborar en l'estudi.



## RESUM

---

### INTRODUCCIÓ

La MPOC és una patologia amb una elevada morbimortalitat. L'exacerbació és freqüent en la història natural de la malaltia i s'associa a una declinació irreversible de la capacitat pulmonar, a una pitjor qualitat de vida i a una disminució en la supervivència. L'objectiu de la tesi va ser estudiar la incidència i els factors de risc associats a l'exacerbació de la MPOC i determinar les efectivitats de les vacunacions antigripal i antipneumocòccica 23V.

### METODOLOGIA

Es van realitzar quatre estudis observacionals: el primer va ser prospectiu i els tres següents retrospectius. El segon i el tercer estan fets en base a la mateixa població (2.501 malalts MPOC de la Regió Sanitària de Lleida). El primer en base a una mostra de 512 pacients diagnosticats de l'ABS Pla d'Urgell i el quart emprant una mostra de 1.323 de la mateixa ABS. Les variables depenents van ser la exacerbació, l'ingrés hospitalari i la mort. La resta de les variables recollides foren: demogràfiques, paràmetres espiromètrics, gravetat (GOLD), hàbit tabàquic, antecedent d'exacerbació, vacunacions (antigripal i antipneumocòccica 23V), comorbiditat associada (Charlson), BODEx, ansietat/sd depressiva (HAD), grau dispnea, qualitat de vida (EuroQOL 5D). A través de models de regressió logística s'han determinat les variables associades a l'exacerbació, a l'ingrés hospitalari i a la mortalitat global. Alhora, s'han dissenyat models *score* de predicció del risc.

### RESULTATS

L'efectivitat de la vacunació antigripal per evitar l'ingrés per exacerbació va ser del 90,8% durant els 3 mesos de màxima activitat gripal; i per evitar la mortalitat global, del 33%. Tanmateix, la cobertura vacunal antigripal va ser del 55,3%. La incidència anual d'exacerbació de la MPOC va ser del 61,7%, la d'ingrés hospitalari anual per agudització del 10,8% i la de mortalitat global anual, del 4,2%. Es varen objectivar diferents factors associats sent els més rellevants l'antecedent d'agudització i el d'ingrés per exacerbació.

### CONCLUSIONS

La cobertura de vacunació antigripal en la població és baixa. L'efectivitat de la vacunació antigripal és alta. L'antecedent d'exacerbació resultaria una variable clau a tenir en compte per part del metge i que discriminaria aquells pacients amb un risc major d'exacerbació.

## RESUMEN

---

### INTRODUCCIÓN

La EPOC es una patología con una elevada morbimortalidad. La exacerbación es frecuente en la historia natural de la enfermedad y se asocia a una declinación irreversible de la capacidad pulmonar, a una peor calidad de vida y a una disminución en la supervivencia. El objetivo de la tesis fue estudiar la incidencia y los factores de riesgo asociados a la exacerbación de la EPOC y determinar las efectividades de las vacunaciones antigripal y antineumocócica 23V.

### METODOLOGÍA

Se realizaron cuatro estudios observacionales: el primero fue prospectivo y los tres siguientes retrospectivos. El segundo y el tercero han utilizado la misma población (2.501 enfermos EPOC de la Región Sanitaria de Lleida). El primero está realizado en base a una muestra de 512 pacientes diagnosticados del ABS Pla d'Urgell y el cuarto utilizando una muestra de 1.323 pacientes de la misma ABS. Las variables dependientes fueron la exacerbación, el ingreso hospitalario y la muerte. Las demás variables recogidas fueron: demográficas, parámetros espirométricos, gravedad (GOLD), hábito tabáquico, antecedente de exacerbación, vacunaciones (antigripal y antineumocócica 23V), comorbilidad asociada (Charlson), Bodex, ansiedad/sd depresiva (HAD), grado de disnea, calidad de vida (EuroQOL 5D). A través de modelos de regresión logística se han determinado las variables asociadas a la exacerbación, al ingreso y a la mortalidad global. Al mismo tiempo se han diseñado modelos *score* de predicción del riesgo.

### RESULTADOS

La efectividad de la vacunación antigripal para evitar el ingreso por exacerbación fue del 90,8% durante los 3 meses de máxima actividad gripal; y para evitar la mortalidad, del 33%. Sin embargo, la cobertura vacunal antigripal fue del 55,3%. La incidencia anual de exacerbación de la EPOC fue del 61,7%, la de ingreso hospitalario anual por exacerbación del 10,8% y la de mortalidad global anual del 4,2%. Se objetivaron diferentes factores asociados siendo los más relevantes el antecedente de agudización y el de ingreso por exacerbación.

### CONCLUSIONES

La cobertura de vacunación antigripal en la población es baja. La efectividad de la vacunación es alta. El antecedente de exacerbación resultaría una variable clave a tener en cuenta y que discriminaría aquellos pacientes con un riesgo mayor de exacerbación.

## SUMMARY

---

### INTRODUCTION

COPD is a disease with high morbidity and mortality. The exacerbation is common in the natural history of the disease, which is associated with an irreversible decline in lung capacity, a worse quality of life and a decrease in survival. The aim of the thesis was to study the incidence and risk factors associated with the exacerbation of COPD and to determine the effectiveness of flu vaccinations and antipneumococcal 23v.

### METHODS

Four observational studies were conducted: the first was prospective and other three were retrospective. The second and third were carried out on the basis of the same population (2,501 COPD patients within the Lleida Health Care Region). The first was based on a sample of 512 patients diagnosed at the Pla d'Urgell Health Care Centre and the fourth using a sample of 1,323 at the same centre. The dependent variables were exacerbations, hospitalization and death. The remaining variables compiled were: demographics, spirometric parameters, severity (GOLD), smoking habit, a history of exacerbations, vaccination (flu and antipneumococcal 23v) associated comorbidity (Charlson) BODEx, anxiety/depressive ds (HAD), dyspnea level and quality of life (EuroQol 5D). Using logistic regression models we determined the variables associated with exacerbation, hospital admission and overall mortality. At the same time, models/*score* have been designed for predicting risk.

### RESULTS

The effectiveness of flu vaccinations to prevent admission due to exacerbation was 90.8% during the three months of peak flu activity; and to prevent overall mortality, 33%. However, flu vaccination coverage was 55.3%, the annual incidence of COPD exacerbation was 61.7%, the annual hospitalization for deterioration was 10.8% and annual global mortality was 4.2%. We were able to interpret different factors associated with being the most important antecedent in the intensification and exacerbation of admission.

### CONCLUSIONS

Flu vaccination coverage in the population is low. The effectiveness of the flu vaccine is high. The antecedent of exacerbation would be a key variable for the doctor to take into account, who would differentiate between patients with an increased risk of exacerbation.

# 1. INTRODUCCIÓ

---

## 1.1. *Epidemiologia de la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica*

La Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC) és una malaltia amb una elevada morbimortalitat a escala mundial. En general, aquesta malaltia es relaciona directament amb la prevalença de tabaquisme. Es considera una malaltia infradiagnosticada i, alhora, s'estima que en els propers anys la seva prevalença augmentarà a tot el món, tant en homes com en dones, pels efectes relacionats amb l'exposició tabàquica acumulada i per l'envelliment de la població. Així doncs, a Espanya, en les properes dècades s'estima que existirà una un augment important de la MPOC.

Fins el 2001, només s'havien publicat 32 estudis sobre la prevalença de MPOC a tot el món<sup>1</sup>. En una revisió sistemàtica publicada l'any 2006 a *European Respiratory Journal* van identificar 62 estudis publicats sobre prevalença de la MPOC<sup>2</sup>. Aquestes xifres són especialment baixes si es té en compte els centenars d'estudis de prevalença que s'han publicat en asma, càncer, malalties cardiovasculars i altres malalties cròniques.

La prevalença de la MPOC varia entre països i entre les regions geogràfiques d'un mateix país. Aquesta heterogeneïtat en la prevalença pot explicar-se, en part, per a la definició de MPOC emprada per al seu diagnòstic; també a l'infradiagnòstic i també a causa d'un diagnòstic incorrecte, sense espirometria (a Catalunya, l'any 2011, segons l'informe de salut a Catalunya, únicament en el 24% dels diagnòstics de MPOC constava el resultat de l'espirometria en la història clínica<sup>3</sup>). Alhora, la heterogeneïtat de prevalences poden ser atribuïdes a diferents prevalences d'hàbit tabàquic, a diferències en prevalences de factors ambientals i, possiblement, a diferències biològiques i genètiques o a altres determinants (com el gènere, la raça, les condicions socio-econòmiques, l'altitud, etc.)

En el nostre àmbit, a Espanya, l'any 1997, es va publicar l'estudi multicèntric IBERPOC<sup>4,5</sup> realitzat en 7 regions sanitàries d'Espanya (població de 40 a 69 anys), emprant l'espirometria, obtenint-se una prevalença de MPOC del 9,1% (IC95%: 8,1-10,2%). La prevalença en fumadors va ser del 15% (IC95%: 12,8-17,1%), en ex-fumadors del 12,8% (IC95%: 10,7-14,8%) i en no fumadors del 4,1% (IC95%: 3,3-5,1%). La prevalença va mostrar diferències entre les 7 àrees de salut estudiades. La prevalença en homes va ser del 14,3% (IC95%: 12,8-15,9%) i en dones del 3,9% (IC95%: 3,1-4,8%). La incorporació de l'hàbit tabàquic en les dones ha fet incrementar la prevalença de MPOC en el gènere

femení. Alhora, aquest estudi evidencià que un 78,2% dels malalts no estaven diagnosticats (la majoria residents en zones rurals). La definició de MPOC utilitzada en aquest estudi va ser la de la *European Respiratory Society* ( $FEV_1/FVC < 88\%$  del valor teòric en homes i del 89% en dones).

L'estudi EPI-SCAN<sup>6</sup>, realitzat entre maig del 2006 i el juliol del 2007, proporciona una visió més actualitzada de la prevalença de la MPOC a Espanya. Es va realitzar a partir d'una mostra de 4.274 persones d'edat compresa entre els 40 i els 80 anys, reclutats d' 11 centres sanitaris de 10 ciutats (Barcelona, Burgos, Córdoba, Madrid [2 centres], Osca, Oviedo, Requena, Sevilla, Vic i Vigo), poblacions representatives de les diferents regions socio-econòmiques, geogràfiques i climàtiques d'Espanya. Es va diagnosticar la MPOC en base a la definició actual ( $FEV_1/FCV$  post-broncodilatadora  $< 0,7$ ). La prevalença global de la MPOC va ser del 10,2% (CI95%: 9,2-11,1%), més elevada en homes (15,1%) que en les dones (5,6%). L'edat, el consum de tabac i un nivell educatiu baix van ser identificats com els principals factors de risc. L'estudi evidencià un important infradiagnòstic de la malaltia, ja que només el 27% dels individus que tenien MPOC havien estat diagnosticats prèviament. Altres estudis realitzats en diferents regions sanitàries d'Espanya (València<sup>7</sup>, Guipúscoa<sup>8</sup>, Castelló<sup>9</sup>, Toledo<sup>10</sup>) han mostrat prevalences similars a la de l'IBERPOC.

A Catalunya, els estudis realitzats han mostrat prevalences similars, com el realitzat a la comarca del Vallès<sup>11</sup>, que objectivà una prevalença del 7,2% (el 10,4% en homes i el 4,1% en dones), utilitzant els criteris de la *British Thoracic Society*.

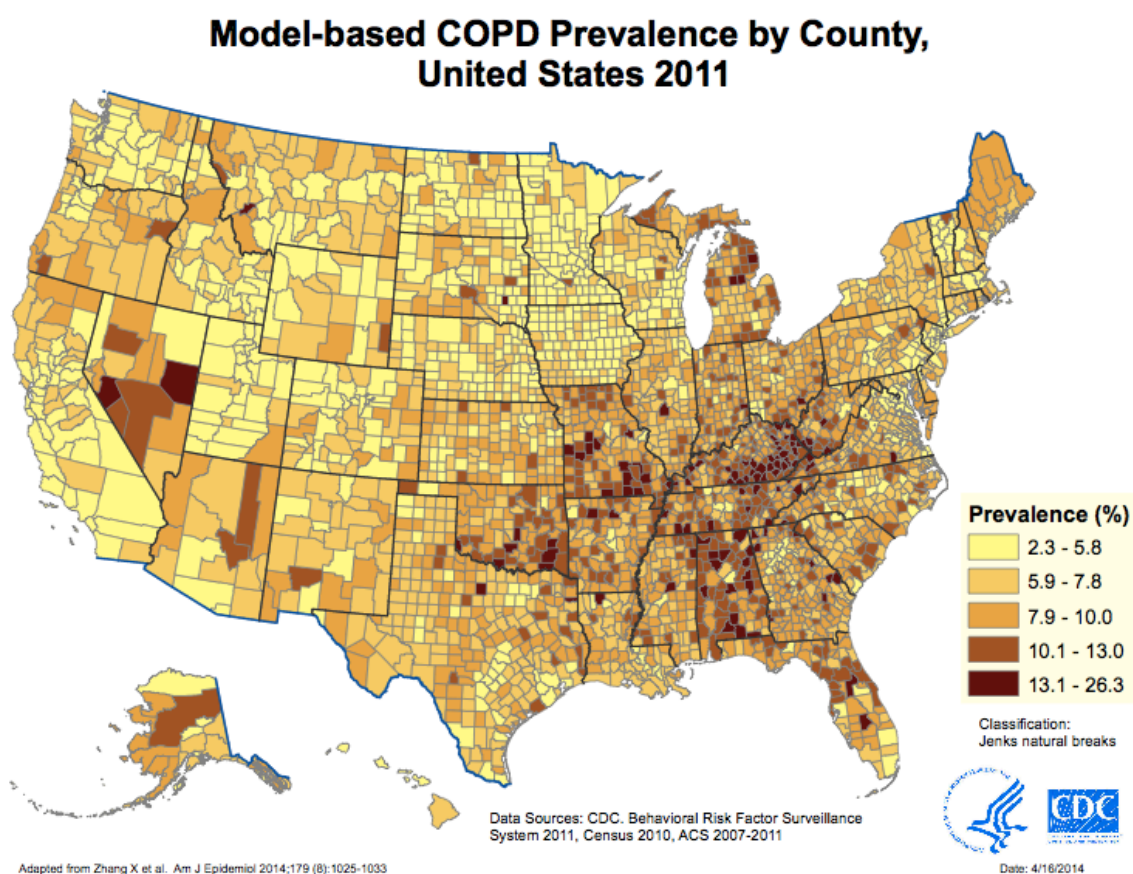
Els principals estudis internacionals sobre la prevalença de la MPOC són el BOLD<sup>12</sup> (*Burden of Lung Disease*), el PLATINO<sup>13</sup> (impulsat per la Societat Llatina-americana del Tòrax) i el PREPOCOL (Prevalença de la MPOC a Colòmbia).

Estudi	Prevalença	Definició	Número
<b>BOLD</b>	H: 8,5-18,8% D: 3,7-16,7%	$FEV_1/FVC < 70\%$ PB; $FEV_1\% < 80\%$	9.425
<b>PLATINO</b>	7,8%-19,7%	$FEV_1/FVC < 70\%$ PB	5.303
<b>PREPOCOL</b>	6,2-13,5%		5.539

$FEV_1$ : volum espiratori forçat al primer segon; FVC: capacitat vital forçada; PB: post-broncodilatació. H: homes; D: dones.

Com mostra la figura següent (figura 1), segons els *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) d'Atlanta, als EEUU l'any 2011, la prevalença de MPOC oscil·lava entre el 2,3% i el 26,3%.

**Figura 1. Prevalença de la malaltia pulmonar obstructiva Crònica (MPOC) als EEUU, l'any 2011.**



En la revisió sistemàtica, realitzada el 2004 en base als 62 estudis publicats al món sobre prevalença de la MPOC, es va confirmar que la prevalença de la malaltia a la població general s'estima en l'1% i que creix fins el 8-10% o més en els adults >40 anys<sup>2</sup>.

La causa principal de la MPOC al nostre medi és el tabaquisme, tot i així s'ha de destacar la contaminació ambiental, la contaminació "indoor" i la càrrega genètica com a causes que requeririen de més estudi en el nostre medi i que possiblement tindrien relació en aquells casos de MPOC en malalts que mai han fumats. Hi han alguns estudis publicats en no

fumadors però són molt escassos els realitzats en el nostre entorn<sup>14-16</sup>.

Diferents estudis longitudinals han demostrat una pèrdua accelerada de funció pulmonar en els malalts fumadors<sup>17</sup>. En aquest sentit, el *Lung Health Study* (LHS) va estudiar a 5.887 fumadors amb una edat mitjana de 48 anys, FEV1/CVF >70% i un FEV1 mitjà del 75%, objectivant-se una major declinació de la funció pulmonar 5 anys després entre els malalts que continuaven fumant<sup>18,19</sup>. Els malalts es van tornar a valorar al cap de 11 anys de la seva inclusió a l'estudi i es va veure com la diferència de caiguda de la FEV1 entre els fumadors respecte els que continuaven abstinents era de 36 ml/any pels homes i de 23 ml/any per les dones. Alhora, el 38% dels fumadors tenien un FEV1 <60% del teòric, respecte el 10% entre els que havien abandonat l'hàbit tabàquic<sup>20</sup>.

A Catalunya, segons dades de l'Idescat, la prevalença de tabaquisme, entre 2002 i 2013 ha disminuït; així doncs, en el grup d'edat on la prevalença de fumadors l'any 2013 és més prevalent (25-34 anys), s'ha passat el 43,9% de fumadors (2002) al 35,1% (2013). Hi ha hagut un descens en el consum de tabac per tots els grups d'edat excepte pels grups d'edat compresos entre els 45-54 anys en què la prevalença de fumadors ha passat del 31,1% (2002) al 33,5% (2013), i en el grup d'edat comprés entre els 55 i 64 anys que s'ha passat del 20,9% (2002) al 21,7% (2013). Pel que respecte al sexe, en els homes, per tots els trams d'edat la prevalença ha disminuït i en les dones al contrari, per tots els trams d'edat la prevalença de tabaquisme ha augmentat excepte pel tram d'edat comprés entre els 15-44 anys.

**Figura 2. Prevalença del tabaquisme a Catalunya (2002-2013) segons edat i sexe.**

**Consum de tabac. 2002-2013**

**Prevalença. Per sexe i grups d'edat**

Unitats: Tant per cent.

Font: Departament de Salut. Programa per a la prevenció i el control del tabaquisme. Enquesta de consum de tabac, alcohol i drogues. Enquesta de salut de Catalunya 2002, 2006, 2011, 2012 i 2013.

Nota: Fumadors diaris i ocasionals.

	2002	2006	2011	2012	2013
<b>Homes</b>					
15-24 anys	37,4	36,3	34	30,5	25,5
25-34 anys	48,6	43,2	47,8	44,4	40,1
35-44 anys	47,2	40,1	39,2	39,3	38,6

45-54 anys	41	38,3	38,4	41,8	38,3
55-64 anys	33	25,5	35,7	29,2	28,5
65 anys i més	16,9	15,8	15,3	14,8	16,5
de 15 a 64 anys	41,8	37,8	39,8	38,2	35,4
més de 15 anys	38	34,5	35,8	34,2	32,2
<b>Dones</b>					
15-24 anys	42,5	35,8	30,7	28	23,4
25-34 anys	38,7	36,8	33,6	32,6	29,9
35-44 anys	42,1	35,7	30	29,9	30
45-54 anys	22	27,5	31,3	30,8	28,5
55-64 anys	8,3	8,8	16,4	16,2	15,3
65 anys i més	3,1	2	1,9	3,5	1,7
de 15 a 64 anys	32,5	30	28,9	28,1	26,2
més de 15 anys	26,6	24,3	23,4	22,9	20,9
<b>Total</b>					
15-24 anys	39,9	36,1	32,4	29,3	24,5
25-34 anys	43,9	40,2	40,9	38,6	35,1
35-44 anys	44,5	37,9	34,8	34,8	34,5
45-54 anys	31,1	32,9	34,9	36,3	33,5
55-64 anys	20,9	16,9	25,8	22,5	21,7
65 anys i més	8,9	7,8	7,9	8,4	8,1
de 15 a 64 anys	37,2	34	34,5	33,2	30,9
més de 15 anys	32,1	29,3	29,5	28,5	26,5

Institut d'Estadística de Catalunya  
<http://www.idescat.cat/pub/aec/820>

Tot i l'estancament en l'hàbit tabàquic o el lleu descens objectivat en els darrers anys, és una prevalença alta que juntament amb l'augment de l'esperança de vida fa preveure que la MPOC continuarà augmentant en els propers anys.

## 1.2. *Les exacerbacions*

L'exacerbació és una entitat pròpia de la història natural de la malaltia. S'ha objectivat que les exacerbacions contribueixen de forma decidida a un deteriorament de l'estat de salut<sup>21</sup>, generen una forta demanda assistencial, afecten a la progressió de la malaltia i augmenten el risc de mort<sup>22</sup>.

A l'estat espanyol s'estima que les exacerbacions de la MPOC generen el 10-12% de les consultes a l'Atenció Primària, entre el 1-2% de totes les visites a urgències i quasi bé el 10% dels ingressos mèdics<sup>23</sup>. Les conseqüències econòmiques que se'n deriven són enormes. Prop del 60% del cost global de la MPOC és atribuïble a l'exacerbació. A més de



L'impacte econòmic, l'interès actual es sustenta en evidències científiques recents que subratllen el fort impacte clínic de l'exacerbació sobre l'estat de salut de les persones malaltes, la repercussió sobre determinats aspectes extra-pulmonars i la influència sobre la progressió de la malaltia i sobre el pronòstic<sup>24-28</sup>.

Una exacerbació de la MPOC és un canvi agut en la situació clínica basal de la persona malalta, més allà de la variabilitat diària, que cursa amb augment de la dispnea, de l'expectoració, a vegades purulenta, o qualsevol combinació d'aquests últims tres símptomes. Les exacerbacions es classifiquen en lleus, quan únicament requereixen ajustar la posologia dels broncodilatadors; moderades, quan requereixen la prescripció mèdica d'antibiòtic i/o corticoides via sistèmica; i greus, quan requereix ingress hospitalari<sup>29</sup>.

La distribució de les exacerbacions no és homogènia entre les persones amb MPOC. Alguns casos quasi bé no presenten aquestes descompensacions, metre que altres les sofreixen de forma repetitiva. Aquests exacerbadors freqüents constitueixen un grup d'alt risc i tenen major morbiditat. És defineix el malalt com a exacerbador freqüent quan presenta dos o més exacerbacions de la MPOC anuals<sup>29</sup> i exacerbador molt freqüents quan en presenta tres o més. Aquestes exacerbacions han d'estar separades entre si almenys dues setmanes després de la finalització de l'exacerbació precedent per poder diferenciar la nova exacerbació del concepte de fracàs terapèutic o recaiguda.

Alguns estudis han estimat que la incidència d'exacerbacions és molt elevada. Així, Seemungal et al, varen trobar que el 87% dels pacients sofriren almenys una agudització durant els tres anys de seguiment<sup>25</sup>; posteriorment, l'any 2000, aquest mateix autor objectivà que el 90% dels pacients sofriren alguna exacerbació després de seguir durant dos anys i mig a 101 pacients del Regne Unit amb MPOC<sup>30</sup>. Aquests resultats han estat reportats per altres autors com Husebo et al, que determinaren una prevalença d'exacerbació del 86,8% després de seguir a 403 malalts amb MPOC (GOLD II-IV) durant tres anys<sup>31</sup>. Altres autors han objectivat freqüències d'exacerbació menors, com Alba i col·laboradors, que determinaren una prevalença d'exacerbacions del 40% després de seguir durant cinc anys a una cohort de 16.647 malalts amb MPOC<sup>32</sup> i que va ser similar a l'objectivada per Müllerová i col·laboradors, que determinaren que el 47% dels 58.589 pacients seguits durant un any i provinents de consultes d'atenció primària havien patit alguna exacerbació de la malaltia<sup>33</sup>. Tot i la importància de les exacerbacions en la MPOC, és escàs i incomplet el coneixement sobre la seva incidència, els seus determinants i els seus efectes en els diferents nivells de gravetat. Es considera que les exacerbacions són més freqüents a mesura que empitjora la gravetat de la malaltia i alguns treballs que han tractat d'investigar-

la no han obtingut resultats consistents, en part perquè han utilitzat diferents definicions de l'exacerbació<sup>33</sup>.

### **1.2.1. Factors de risc associats amb l'exacerbació de la MPOC**

Els malalts amb MPOC pateixen, de mitjana, 3 aguditzacions anuals<sup>34</sup> requerint, en la majoria de les vegades, atenció mèdica ambulatoria i/o hospitalària. Les aguditzacions són molt heterogènies en quant a les seves manifestacions clíniques, motiu pel qual la *American Thoracic Society* i la *European Respiratory Society* consensuaren una definició<sup>35</sup> tenint en compte la d'Anthonisen de 1987<sup>36</sup>. Tot i així, existeixen diferents variants de la definició inicial d'Anthonisen que tenen un comú denominador: l'augment de la simptomatologia obstructiva per part del malalt que requereix ajustar o canviar el seu tractament farmacològic. Per l'elaboració dels treballs publicats s'ha emprat la definició de Hurst i col·laboradors<sup>29</sup>, que consideren l'agudització de la MPOC com l'augment de la dispnea, de la producció d'espú o de la seva purulència, i que precisa tractament amb corticoides i/o antibiòticoteràpia sistèmica.

L'agudització comporta la progressió de la malaltia<sup>37</sup>, la declinació irreversible de la funció pulmonar<sup>38</sup>, la repercussió negativa en la qualitat de vida<sup>25</sup> i una disminució de la supervivència<sup>39</sup>, amb una elevada taxa de fracàs terapèutic en els pacients aguditzats (20-40%)<sup>27</sup> generant una elevada despesa sanitària<sup>40</sup>, d'aquí la importància de la prevenció<sup>41</sup>. També es considerada una prioritat<sup>42</sup> identificar aquells predictors que es relacionen amb un major risc d'exacerbació, atès que el seu coneixement és insuficient<sup>43</sup>.

La gravetat de la malaltia, mesurada a través del volum espiratori forçat durant el primer segon (FEV<sub>1</sub>), fins el moment, era considerat un dels principals factors relacionats amb un major risc d'exacerbació, però s'ha vist que no discrimina bé entre un pacient en fase estable o aguditzada de la malaltia i aquesta limitació s'evidencia encara més, en els graus més evolucionats de la malaltia<sup>37</sup>. Alhora, s'ha de considerar que existeixen pacients amb una FEV<sub>1</sub> baixa i que mai han patit una agudització i el contrari<sup>44</sup>. La MPOC no solament és una malaltia pulmonar ja que, alhora, s'associa també a manifestacions sistèmiques i a malalties concomitants<sup>45,46</sup> que, a la vegada, incrementen el risc d'exacerbació de la malaltia. Per tant, s'ha proposat l'estudi de nous sistemes de predicció multidimensionals que haurien de permetre una predicció millor del risc d'exacerbació de la malaltia que la utilització només del FEV<sub>1</sub><sup>47</sup>. En aquest sentit es va publicar l'índex BODE (índex de

massa corporal, grau d'obstrucció al flux aeri, dispnea i tolerància a l'exercici, a través del test de la marxa dels 6 minuts) que, a més a més de ser un predictor per la MPOC també s'ha objectivat que és millor que la FEV<sub>1</sub> per predir les aguditzacions de la malaltia<sup>48</sup>. Marin i col·laboradors comprovaren que l'índex BODE estimava millor les aguditzacions en els pacients amb MPOC que el FEV<sub>1</sub><sup>48</sup>. No obstant, el test de la marxa dels 6 minuts el fa especialment complicat i lent d'aplicar a la consulta d'Atenció Primària. És per això que es necessiten nous models predictors que incloguin variables fàcils i ràpides d'aconseguir i al mateix temps que el model resultant tingui un poder de discriminació alt.

Actualment, els coneixements dels factors relacionats amb l'agudització de la malaltia és insuficient, per la qual cosa es precisa d'estudis que tractin d'identificar predictors d'exacerbació<sup>42</sup> amb la finalitat que el metge pugui identificar els malalts de major risc de patir una agudització i que li permeti anticipar-se i adoptar mesures preventives, intensificar o canviar el tractament farmacològic de base en aquests pacients.

Els factors que s'han associat a un major risc d'agudització són el pitjor FEV<sub>1</sub><sup>49-51</sup>, la major gravetat (GOLD) o la pitjor puntuació de l'índex BODE<sup>48,49,52</sup>, la menor capacitat vital forçada<sup>53</sup>, l'existència de la tos crònica<sup>54</sup>, l'augment en la producció d'esput<sup>50</sup>, l'edat avançada<sup>48,50,52</sup>, el baix l'índex de massa corporal<sup>55</sup>, paràmetres analítics com l'augment de biomarcadors d'inflamació com les interleuquines 6 i 8<sup>56</sup>, el fibrinogen<sup>57</sup>, la proteïna C reactiva<sup>58</sup>, el recompte de leucòcits, limfòcits i eosinòfils<sup>59</sup>, la comorbiditat associada com l'ansietat i la síndrome depressiva<sup>30</sup>, el nivell socio-econòmic, sent molt rellevant l'antecedent d'exacerbació<sup>29,60-63</sup>.

La incidència de les exacerbacions també pot presentar variacions geogràfiques degut a característiques intrínseques de les poblacions o a factors associats a les característiques de cada sistema sanitari<sup>37</sup>. Alguns d'aquests factors no queda clarament demostrada la seva associació amb el risc d'agudització, per la qual cosa es requereixen de més estudis per contrastar aquestes hipòtesis i validar els models plantejats<sup>64</sup>.

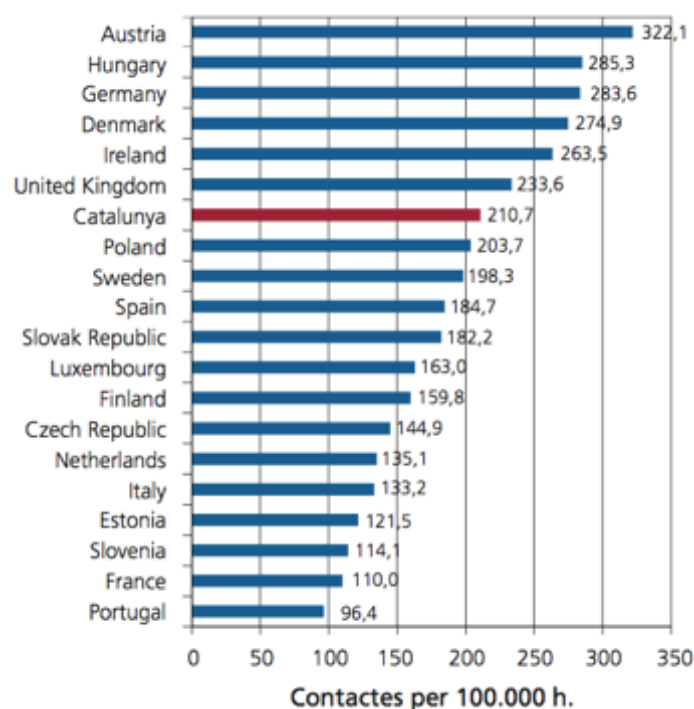
### **1.2.2. Factors de risc associats amb l'ingrés hospitalari per agudització de la MPOC**

La MPOC és una malaltia crònica que progressa amb el temps. L'evolució no és lineal ja que durant la progressió de la malaltia apareixen períodes d'empitjorament aguts que es

coneixen amb el nom d'exacerbacions o aguditzacions i que són la causa més freqüent d'ingrés hospitalari en els malalts amb MPOC<sup>38,65</sup>. Alhora, quan la malaltia està en una fase més avançada, les exacerbacions impliquen, molts cops, la necessitat d'ingrés hospitalari, especialment en aquells malalts d'edat avançada i amb comorbiditat associada (les exacerbacions que requereixen ingrés poden arribar a ser del 10%<sup>66</sup>). Aquest fet comporta una despesa sanitària important. Així, als EEUU més del 70% de la despesa sanitària generada pel subgrup poblacional de malalts amb MPOC es deguda a l'hospitalització per exacerbació de la malaltia<sup>67</sup>; un estudi holandès revelà que la despesa ascendia al 90%<sup>68</sup>. A Espanya, a partir de les dades derivades de l'estudi IBERPOC, s'ha calculat que la despesa generada per l'hospitalització en el pacient amb MPOC és del 41-44% del total de la despesa generada pel malalt amb MPOC<sup>69,70</sup>.

A Catalunya, segons l'Informe de Salut de Catalunya, l'any 2011<sup>3</sup>, la taxa d'hospitalització per MPOC va ser de 210,7 casos per 100.000 habitants, més elevada que la mitjana de la Unió Europea (180 casos per 100.000 habitants) i similar a països com el Regne Unit (Figura 2). Aquest fet és rellevant si tenim en compte que en la majoria de patologies, la taxa d'hospitalització catalana es troba per sota de la mitjana europea. L'elevada hospitalització és una conseqüència de l'alt nombre d'aguditzacions que pateixen els malalts amb MPOC.

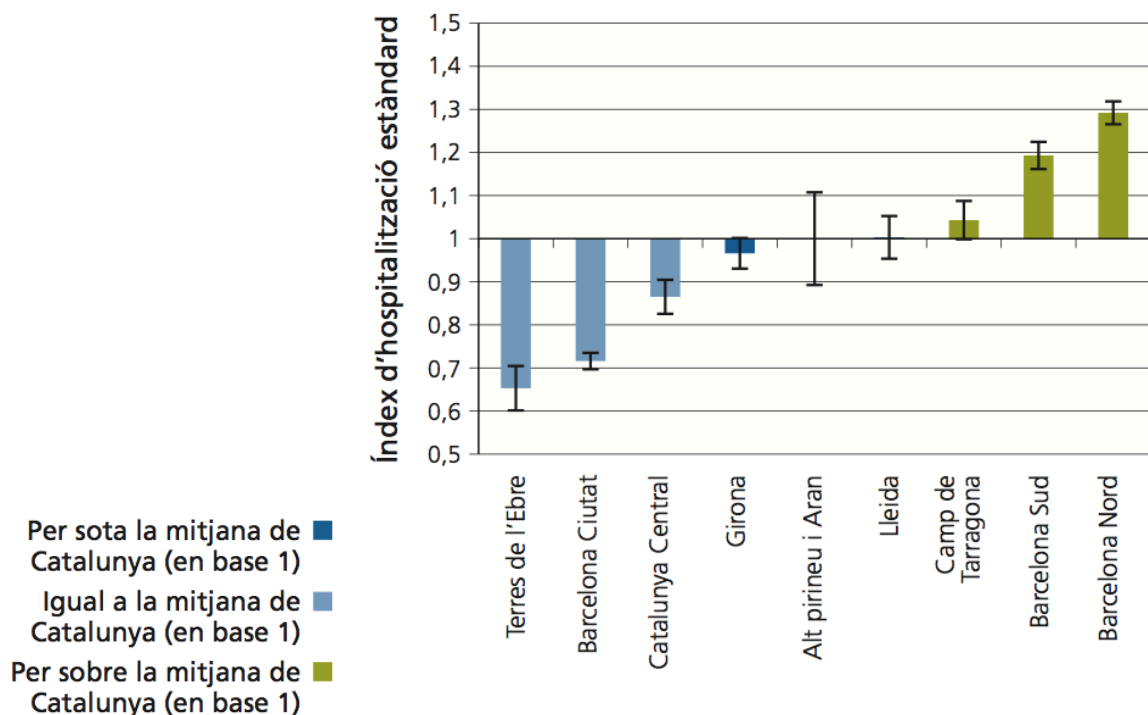
**Figura 2. Taxa d'hospitalització per MPOC per països de la Unió Europea. UE 2009, Catalunya 2010. Font: OCDE, 2009. CMBD HA, 2010. CatSalut.**

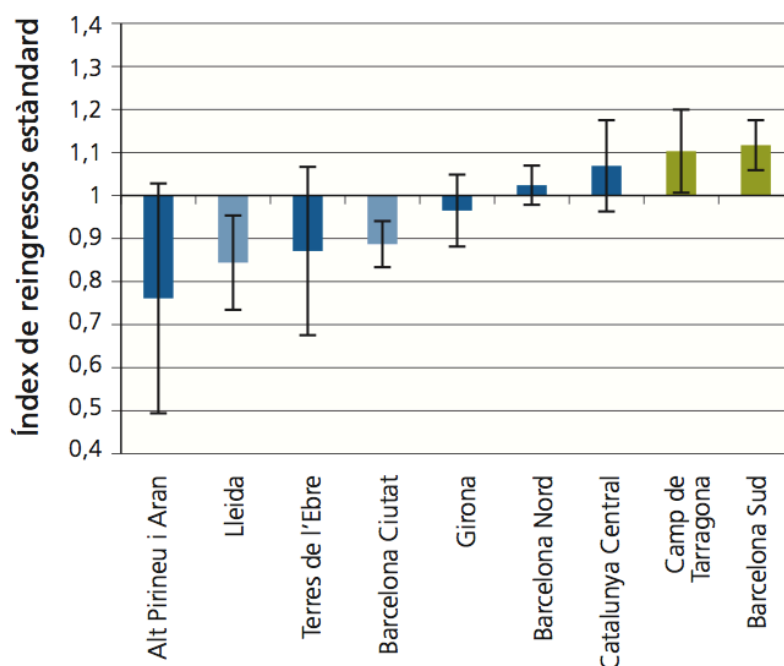


Alhora, la figura 2 també mostra com la incidència dels ingressos hospitalaris per exacerbació de la MPOC evidencia diferències geogràfiques que poden ser explicades per les característiques específiques de les poblacions, la diferent prevalença dels factors de risc o factors associats al sistema sanitari de cada país. La figura 3 il·lustra l'heterogeneïtat existent en l'hospitalització per MPOC a les diferents regions de Catalunya.

En aquest sentit, s'han estudiat diferents factors de risc associats a l'hospitalització per agudització de la MPOC com són l'edat<sup>29,71</sup>, el gènere masculí<sup>72</sup>, el grau de deteriorament de la funció respiratòria, mesurada a través de la gravetat de la MPOC (GOLD)<sup>61,65,73,74</sup>, els ingressos previs per descompensació de la mateixa malaltia<sup>61,75,76</sup>, haver presentat exacerbacions de la malaltia en el darrer any<sup>29</sup>, major número de paquets-any (hàbit tabàquic)<sup>65,77</sup>, oxigenoteràpia domiciliària<sup>75</sup>, major comorbiditat associada<sup>68,71,75,78</sup>, grau de qualitat de vida, mesurada amb eines com l'euroQOL 5D<sup>74,79,80</sup>, un baix índex de massa corporal (IMC)<sup>68,81</sup>, un alt grau de dispnea<sup>68</sup>, presentar una síndrome depressiva i/o ansietat<sup>82</sup>, entre d'altres que actualment s'estan investigant.

**Figura 3. Índex d'hospitalització estàndard i índex de reingressos estàndard per MPOC segons regió sanitària. Catalunya, 2009-2010.**



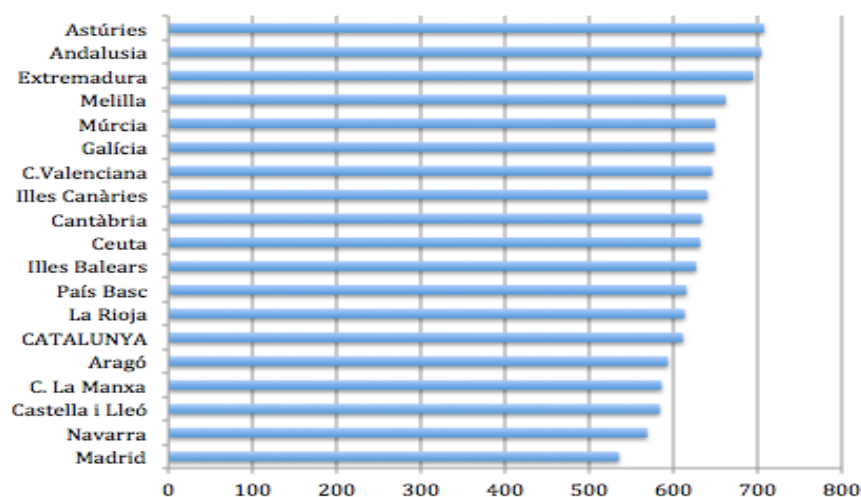


### 1.2.3. Factors de risc associats amb la mortalitat global en la MPOC

La MPOC representa una malaltia amb una elevada morbiditat, mortalitat i discapacitat a Espanya. Segons dades del Centre Nacional d'Epidemiologia l'any 2012 moriren a Catalunya 2.837 persones a causa de la MPOC (71,23% homes i 28,77% dones). Respecte les altres comunitats autònomes, l'any 2012, Astúries representava la regió de l'estat espanyol amb una major taxa de mortalitat per la MPOC tant en homes com en dones. Catalunya es situava a la meitat de la taula (figures 4 i 5).

**Figura 4. Mortalitat per MPOC en homes i per comunitats autònomes, l'any 2012.**

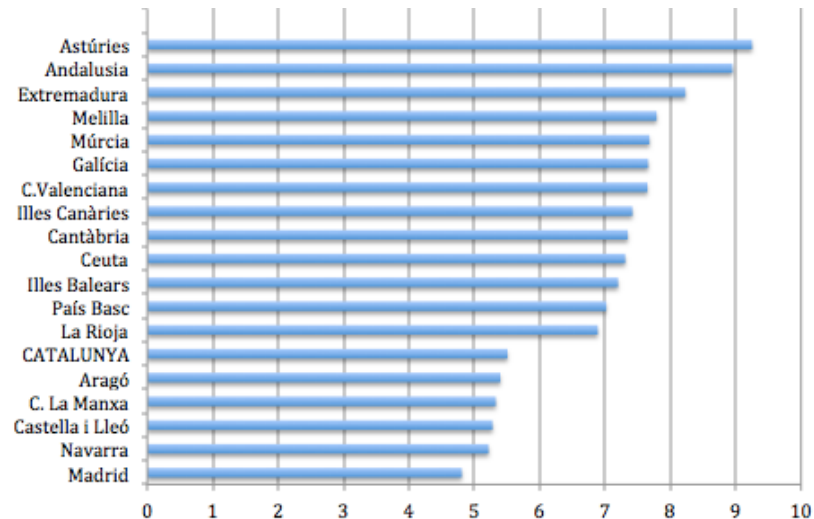
**Mortalitat per MPOC en homes (2012). Taxa ajustada a la població europea/100.000**



Font: Centre Nacional d'Epidemiologia (disponible a <https://193.146.50.130/raziel.php>)

**Figura 5: Mortalitat per MPOC en dones i per comunitats autònomes, l'any 2012.**

**Mortalitat per MPOC en dones (2012). Taxa ajustada a la població europea/100.000**



Font: Centre Nacional d'Epidemiologia (disponible a <https://193.146.50.130/raziel.php>)

A l'estat espanyol, la MPOC representa actualment la cinquena causa de mort en els homes amb una taxa anual de 61 morts per 100.000 habitants, i la setena per les dones, amb una taxa anual de 20 morts per 100.000 habitants.

La mortalitat de la MPOC no és homogènia a l'estat espanyol. Així doncs, segons dades del Centre Nacional d'Epidemiologia, l'any 2012, la taxa de mortalitat a causa de la MPOC en homes oscil·lava entre els 24,18 per 100.000 habitants a Madrid i els 44,14 per 100.000 habitants d'Andalusia. Catalunya es situava en els 34,78 per cada 100.000 habitants, a prop de la mitjana espanyola (34,36 per 100.000 habitants). El mateix es va objectivar en les dones, la mortalitat per cada 100.000 habitants registrada a Navarra l'any 2012 va ser de 4,81 mentre que a Melilla de 12,96. Catalunya també es situava prop de la mitjana espanyola amb 8,23 morts per cada 100.000 habitants, la mitjana espanyola era de 7,20 per cada 100.000 habitants.

És difícil determinar amb certesa la mortalitat. Góreche et al van estimar una mortalitat del 12% a l'any<sup>83</sup>. En aquest treball els autors varen determinar que els factors de mala evolució

van ser l'edat avançada, una menor FEV1 i un IMC més baix. Hercsh et al van objectivar un resultat similar en un estudi prospectiu a 3 anys<sup>84</sup>. Sunyer i col·laboradors feren un estudi amb malalts de l'estat espanyol i objectivaren una mortalitat a causa de la MPOC del 16%<sup>85</sup>. Objectivaren que una pitjor qualitat vida resultava ser un predictor independent de mortalitat<sup>86</sup>. Posteriorment, Soler-Cataluña va determinar una mortalitat a causa de la MPOC del 38,2% després de seguir a 304 malalts durant 5 anys<sup>24</sup>. Els predictors de mortalitat objectivats varen ser el número d'exacerbacions prèvies, la necessitat d'hospitalització, l'edat avançada i una pitjor FEV1. Altres autors han objectivat altres predictors associats amb la mortalitat en els malalts amb MPOC com és el sexe masculí<sup>87,88</sup>, la pitjor capacitat pulmonar total<sup>89</sup>, la PaO<sub>2</sub><sup>90</sup>, la PaCO<sub>2</sub><sup>91</sup>, l'índex BODE<sup>92,93</sup>, el test de la marxa / capacitat física<sup>91</sup>, la freqüència cardíaca<sup>94</sup>, la síndrome depressiva<sup>75</sup>, marcadors sèrics com l'albumina<sup>53</sup>, el tabaquisme<sup>95</sup>, els ingressos previs per exacerbació de la MPOC<sup>96</sup>, la dispnea<sup>97</sup>, l'oxigenoteràpia domiciliària<sup>98</sup>, el cor pulmonale<sup>94</sup>, un pitjor nivell socioeconòmic<sup>88</sup>, l'antecedent d'exacerbació prèvia<sup>24</sup>, la comorbiditat associada<sup>99</sup>, entre d'altres.

Sobre la comorbiditat associada, cal esmentar que els pacients amb MPOC pateixen vasculopaties en el 53% dels casos, afeccions cardíques (40%), patologia psiquiàtrica (30%) i diabetis (7%)<sup>100</sup>. Tot i que no existeix un criteri únic per mesurar la comorbiditat de manera objectiva, l'índex de Charlson és el més acceptat per establir comparacions entre els estudis<sup>101</sup>.

### ***1.3. La grip, la infecció pneumocòccica i la MPOC***

La grip segueix sent un dels principals problemes de salut pública al món. S'estima que entre el 5 i el 20% de la població té la grip cada any i que aquesta xifra supera el 30% en cas de pandèmia<sup>102</sup>. Aproximadament el 25% dels processos respiratoris febrils que es produeixen durant la temporada gripal són causats pel virus de la grip<sup>103</sup> i la seva mortalitat és major en els ancians (el 90% de les morts per complicacions de la grip es produeixen en persones majors de 64 anys) i en les persones amb malalties cròniques<sup>104</sup>. A Espanya, la mitjana de defuncions anuals atribuïbles a la grip és de 1.386<sup>102</sup>. La grip genera uns costos quantificats en 5-6 dies de limitació de l'activitat normal, 3-4 dies de repòs al llit i uns 3 dies d'absentisme escolar o laboral, el que representa uns 60 milions d'hores de treball perdudes cada any<sup>105,106</sup>.



En els malalts amb MPOC, el virus de la grip s'ha relacionat amb el 25% de les exacerbacions<sup>107</sup>. La infecció viral s'inicia amb la infecció local del tracte respiratori superior. El virus es multiplica en les cèl·lules de les vies respiratòries i produeix una inflamació local, amb secreció de citocines (sobretot interleuquina 6) que són especialment pro-inflamatòries, alhora augmenten els nivells plasmàtics de fibrinogen i aquest procés afavoreix la inflamació i l'augment de l'obstrucció bronquial ja existent en l'arbre respiratori d'aquests malalts.

El *Streptococcus pneumoniae* representa una causa important de morbiditat i mortalitat al món<sup>108</sup>. Segons estimacions de l'OMS és responsable de 1,6 milions de morts anuals i és la malaltia prevenible per vacunes que causa més mortalitat<sup>108</sup>. Els més afectats són els adults de major edat i amb major comorbiditat com són els malalts amb MPOC. A Espanya, on *S. Pneumoniae* és l'agent patògen més freqüentment identificat en la pneumònia adquirida de la comunitat, és responsable de fins el 63,7% d'aquestes pneumònies<sup>109</sup>. La mortalitat associada a la pneumònia pneumocòccica oscil·la entre el 10-30% en la pneumònia bacterièmica de l'ancià<sup>110</sup>.

A l'estat espanyol, d'acord amb les dades nacionals del Conjunt Mínim Bàsic de Dades (CMBD), la taxa anual d'incidència estimada d'hospitalitzacions per pneumònia adquirida de la comunitat durant el període 2003-2007 va ser de 10,29 casos/1.000 habitants en els pacients de 65 o més anys<sup>111</sup>. En aquest sentit, es tracta d'una infecció que pot ser greu en el malalt amb MPOC i representa un problema de salut pública.

#### ***1.4. La vacunació antigripal***

La vacunació antigripal anual es recomana en tots els malalts amb MPOC, així ho conclou una revisió Cochrane<sup>112</sup>. Aquesta recomanació és fruit de nombrosos estudis observacionals realitzats en aquest subgrup poblacional. Tant la National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) com els Centers for Disease Control and Prevention (CDC) defensen aquesta estratègia de prevenció primària en els malalts amb MPOC<sup>113</sup>. Nichol et al objectivaren com els pacients amb MPOC vacunats reduïren un 52% les hospitalitzacions i un 70% la taxa de mort durant la temporada de la grip<sup>114</sup>. En un metanàlisi format per 20 estudis de cohorts prospectius es va objectivar una reducció del 56% en l'hospitalització per malalties respiratòries, una reducció de la pneumònia en un 53% i una disminució del

68% en la mortalitat<sup>115</sup>. La gran majoria d'estudis suggereixen l'alta efectivitat de la vacunació antigripal en els malalts amb MPOC per la qual cosa les principals societats i entitats científiques<sup>108,112</sup> aconsellen la vacunació.

### ***1.5. Efectivitat de la vacunació antigripal***

La vacunació antigripal es considerada la mesura de prevenció primària més eficaç per prevenir l'exacerbació de la MPOC<sup>116</sup> i els *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) la recomanen a tots els pacients amb malalties cròniques<sup>108</sup>. En alguns estudis la vacunació antigripal s'ha associat a la disminució en el número d'ingressos hospitalaris per agudització de la malaltia<sup>117-119</sup>. El 80% de la mortalitat en aquests pacients s'atribueix directament a complicacions de la grip.

L'efectivitat de la vacuna antigripal en els malalts amb MPOC varia segons la variable depenent que s'utilitzi: exacerbacions moderades, ingrés hospitalari o morts<sup>112</sup>.

La vacunació antigripal en malalts de risc, especialment ancians, evitaria un 50-60% les hospitalitzacions i fins un 80% les morts, alhora que reduiria els costos socio-sanitaris secundaris<sup>120</sup>.

L'any 2011, en una revisió sistemàtica dels estudis sobre els efectes vacunals en diferents grups de pacients es va objectivar una elevada efectivitat de la vacuna antigripal en els pacients amb MPOC i en aquells individus d'edat avançada afectats de malalties concomitants com la diabetis, la pneumopatia crònica, la malaltia cardiovascular, la nefropatia, l'hepatopatia o la immunodepressió<sup>121,122</sup>.

Prèviament, l'any 2009, ja s'havia publicat una revisió<sup>123</sup> que constava de 257 estudis i que es constata una efectivitat alta de la vacunació. L'estimació global del risc d'hospitalització en persones amb MPOC vacunades respecte les no vacunades va ser de 0,74 (IC 95% 0,68-0,81) ( $p < 0,01$ )<sup>123</sup>. Sánchez et al estimaren que els ingressos evitats gràcies a la vacunació antigripal era del 59% (IC 95%: 22-79;  $p < 0,001$ )<sup>124</sup>. Addicionalment, una revisió Cochrane de l'any 2006<sup>112</sup> va concloure que la vacunació antigripal era efectiva en població adulta però que els nivells d'efectivitat depenien de la relació entre la soca circulant i la vacunació utilitzada. En aquesta mateixa revisió es comentava l'estudi de Howells et al que objectivaren una efectivitat de la vacunació antigripal en els malalts amb MPOC del 87%.

### ***1.6. La vacunació antipneumocòccica 23V***

La infecció per *Streptococcus pneumoniae* representa la major causa de morbiditat i de mortalitat en tots els grups d'edat i és l'agent etiològic més freqüent responsable de la pneumònia adquirida en la comunitat<sup>125</sup>. La incidència de la malaltia pneumocòccica invasiva s'ha estimat entre els 15 i 30 casos per cada 100.000 habitants-any en els països desenvolupats, sent més freqüent en les persones majors de 65 anys. En els adults, la bacterièmia pneumocòccica s'associa amb la pneumònia en un 60-85% dels casos<sup>126</sup>. La malaltia pneumocòccica és més freqüent entre els pacients amb MPOC<sup>127,128</sup>. Alhora, en aquests malalts, la pneumònia adquirida en la comunitat és una causa d'ingrés hospitalari freqüent i augmenta la incidència de mortalitat. En els malalts amb MPOC, el *Streptococcus pneumoniae* és present en el 43% dels casos de pneumònia adquirida en la comunitat<sup>129</sup>. S'ha objectivat que la vacuna antipneumocòccica 23V és efectiva per a la prevenció de la pneumònia pneumocòccica i la bacterièmia en els pacients amb malalties cròniques com en els afectats per la MPOC<sup>130,131</sup>.

### ***1.7. Efectivitat de la vacunació antipneumocòccica 23V***

Una revisió sistemàtica Cochrane<sup>132</sup> va concloure que la vacunació era efectiva per evitar la infecció pneumocòccica invasiva en adults. Després de revisar els 10 estudis prospectius que incloïen un total de 35.483 pacients van determinar que l'efectivitat de la vacunació era del 74% ([OR]: 0,26; 95% CI: 0,15-0,46). Nichol et al<sup>133</sup>, objectivaren una disminució de les hospitalitzacions a causa de la pneumònia i també una reducció de les morts entre els malalts amb MPOC vacunats. Hedlund et al<sup>134</sup>, en un estudi prospectiu objectivaren com aquests malalts ingressaren menys per pneumònia i per malaltia pneumocòccica invasiva. Jackson et al<sup>135</sup> comprovaren com la vacunació antipneumocòccica 23V reduïa el risc de bacterièmia pneumocòccica (OR 0,19; 95% CI: 0,04-1,09) després de seguir durant 3 anys a una cohort formada per 4.541 malalts amb MPOC majors de 65 anys els quals a 2.839 se'ls va administrar la vacunació i a 1.702 placebo. Una nova revisió Cochrane de l'any 2010, reafirma novament l'efectivitat de la vacunació antipneumocòccica en els malalts amb MPOC<sup>133</sup>. L'any 2010 en un estudi de casos i controls d'una mostra de 489 malalts amb pneumònia, dels quals 180 estaven diagnosticats de MPOC, Domínguez et al<sup>136</sup> determinaren una efectivitat de la vacuna del 24% per evitar la pneumònia (OR: 0,76; 95% CI: 0,59-0,99). Alfageme et al<sup>137</sup> evaluaren l'efectivitat de la vacunació en la prevenció de pneumònia pneumocòccica en 596 pacients immunocompetents diagnosticats de MPOC (a

298 se'ls va administrar la vacunació i a 298 placebo). En aquest estudi la variable principal era el primer episodi de pneumònia adquirida en la comunitat d'etiologia desconeguda. En el grup de malalts vacunats aparegueren 25 casos de pneumònia adquirida en la comunitat d'etiologia desconeguda mentre que en el grup control aparegueren 28 casos d'origen desconegut, i 5 casos de pneumònies causades per pneumococ. No es van produir casos d'infeccions invasives. Analitzant els resultats es va estimar una efectivitat de la vacunació antipneumocòccica 23V en els malalts amb MPOC i menors de 65 anys del 76%, amb un número necessari de pacients a tractar (NNT) de 10. Alhora, l'efectivitat de la vacunació en malalts amb MPOC greu i menors de 65 anys va ser del 91%, amb un NNT de 3.

## 2. JUSTIFICACIÓ

---

La MPOC és una malaltia molt prevalent a tot el món i existeix heterogeneïtat segons les sèries i zones geogràfiques d'estudi, en part, perquè es considera infradiagnosticada. Alhora també s'observen diferències en la prevalença dels principals factors de risc.

La taxa d'exacerbació moderada-greu anual dels malalts amb MPOC és alta, superior al 60%. La vacunació antigripal i antipneumocòccica 23V són mesures de prevenció primària efectives per evitar l'exacerbació en els malalts amb MPOC i són recomanades per les principals societats científiques. Tot i això les cobertures de vacunació en aquests subgrup de malalts encara no són les desitjades. L'estudi pretén aportar noves evidències, a les ja existents, amb malalts de la Regió Sanitària de Lleida, que recolzin l'efectivitat d'aquestes mesures de prevenció primària per evitar l'agudització d'aquests malalts.

Aportar noves evidències sobre l'efectivitat de les vacunacions antigripal i antipneumocòccica 23V en els malalts amb MPOC del nostre medi podria afavorir que alguns metges reticents encara en recomanar aquestes vacunacions als seus pacients amb MPOC, les aconsellessin sistemàticament com a mesura de prevenció primària.

Des de fa poc temps que s'estan estudiant nous factors de risc que s'associarien a l'exacerbació dels malalts amb MPOC. Aquest estudi, pretén dissenyar nous models predictors de risc d'exacerbació, d'ingrés hospitalari i de mortalitat en els malalts amb MPOC de la Regió Sanitària de Lleida amb la finalitat d'identificar els que presenten un risc major.

Aquests models predictors dissenyats permetrien implementar a la consulta la detecció de malalts amb MPOC amb risc d'exacerbació. A partir de variables fàcils i factibles de recollir, i en pocs temps, es podria identificar aquells malalts amb un risc d'exacerbació major. Això tindria implicacions a l'hora de prescriure mesures preventives i/o terapèutiques per evitar l'agudització d'aquests malalts, per aconseguir disminuir la taxa d'ingressos i la mortalitat global associada, millorant així la supervivència i qualitat de vida d'aquests malalts.

### 3. HIPÒTESI DE TREBALL

---

Les hipòtesis de treball són les següents:

1. La incidència d'exacerbació (moderada i greu) de la MPOC en els pacients del nostre entorn és major del 60%<sup>33</sup>
2. La incidència d'hospitalització per agudització de la MPOC en els pacients del nostre entorn és alta, superior al 20%<sup>138</sup>
3. La incidència de mortalitat global en els malalts amb MPOC en el nostre medi és superior al 10%<sup>86,139</sup>
4. L'efectivitat de la vacunació antigripal i antipneumocòccica en els pacients diagnosticats de MPOC del nostre medi per evitar l'hospitalització per exacerbació de la malaltia és heterogènia i varia segons les sèries i zones geogràfiques d'estudi però s'estima que és superior al 60%<sup>117</sup> i al 50%<sup>137</sup>, respectivament.
5. L'efectivitat de les vacunacions antigripal i antipneumocòccica en els malalts amb MPOC del nostre entorn per evitar la mortalitat global és del 60%<sup>140</sup> i del 50%<sup>141</sup>, respectivament.
6. A més a més dels factors de risc clàssics associats a l'exacerbació de la MPOC, existirien altres variables, menys estudiades, que es correlacionarien amb el risc d'ingrés hospitalari per exacerbació de la malaltia.

## 4. OBJECTIUS

---

1. Determinar la incidència d'exacerbació de la MPOC en els malalts diagnosticats del nostre medi.
2. Estimar la incidència d'hospitalització per agudització de la malaltia en els pacients amb MPOC del nostre entorn.
3. Calcular la mortalitat global en els pacients amb MPOC del nostre medi.
4. Determinar les efectivitats de la vacunació antigripal i antipneumocòccica 23V per evitar l'ingrés hospitalari per exacerbació de la MPOC en els malalts diagnosticats de la malaltia del nostre entorn.
5. Estimar l'efectivitat de la vacunació antigripal i antipneumocòccica 23V per evitar la mortalitat global que es deriva per la MPOC.
6. Estimar els factors de risc associats a l'agudització de la MPOC, a l'ingrés hospitalari i a la mortalitat global en els malalts diagnosticats del nostre entorn, i el dissenyar models score predictors del risc.

## 5. MÈTODES

---

S'han realitzat quatre estudis observacionals:

Estudi 1-Factors de risc associats a l'exacerbació en els malalts amb MPOC (Estudi de cohorts prospectiu). Acceptat. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease

Estudi 2.1-Model predictor d'ingrés hospitalari per exacerbació de la MPOC (Estudi de cohorts retrospectiu). Publicat. 2015. Respiratory Care.

Estudi 2.2-Factors associats a la mortalitat global en els pacients diagnosticats de MPOC (Estudi de cohorts retrospectiu). Publicat. 2015. Atención Primaria.

Estudi 3-Efectivitat de la vacunació antigripal per evitar l'ingrés per exacerbació de la MPOC (Estudi de cohorts retrospectiva). Publicat. 2014. Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.

Annex

Estudi 4-Factors associats a vacunar-se contra la grip en professionals sanitaris d'Atenció Primària. Publicat. 2015. Gaceta Sanitaria.

Estudi 2.3-Risc d'exacerbació en els malalts amb MPOC: estudi de cohorts retrospectives a l'Atenció Primària. Enviat. 2015. BMC Family Practice.

**5.1. Estudi 1.** Factors de risc associats a l'exacerbació en els malalts amb MPOC.

### **5.1.1. Disseny**

Es va realitzar un estudi de cohorts prospectiu. El període de seguiment dels 512 malalts amb MPOC procedents de consultes d'atenció primària de l'ABS Pla d'Urgell va ser de 2 anys (anys 2013 i 2014). Els malalts a l'inici de l'estudi (2013) se'ls va recollir una sèrie de variables clíniques, espiromètriques, i informació de la resposta als qüestionaris (euroQOL 5D, HAD, etc.) Al finalitzar els 2 anys de seguiment es varen determinar les incidències d'exacerbació de la MPOC, d'hospitalització per exacerbació i de mortalitat global en aquest període de temps.

### **5.1.2. Població i mostra de l'estudi**



Es varen incloure a tots els malalts diagnosticats de MPOC majors de 40 anys provinents de consultes d'Atenció Primària de l'ABS El Pla d'Urgell (que té una zona d'influència de 37.128 habitants), i que en la història clínica informatitzada d'Atenció Primària (e-CAP) (l'octubre de 2013), l'espirometria (en fase estable de la malaltia) fos diagnòstica (tenint en compte la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) de 2013<sup>142</sup>). Es van excloure aquells malalts que per diferents motius (localització, edat avançada, elevada comorbiditat associada, situació familiar, institucionalitzats, etc.) tot i tenir el diagnòstic codificat a l'e-CAP de la malaltia, no es pogueren desplaçar al CAP de Mollerussa per realitzar l'espirometria amb prova broncodilatadora. També s'excloueren els malalts que es negaren a signar el consentiment informat. Un total de 8 pacients no complien els criteris espiromètrics diagnòstics de MPOC; un malalt es va excloure per presentar una malaltia psiquiàtrica que li va impedir realitzar correctament l'espirometria. En total, la mostra va estar formada per 512 malalts de MPOC. Els malalts es classificaren segons el nivell de gravetat (GOLD)<sup>142</sup> i varen ser seguits durant 2 anys.

### 5.1.3. Variables

Les variables que es varen recollir a l'inici de l'estudi per a cada pacient varen ser: de filiació (edat, gènere, situació familiar i nivell d'estudis); l'antecedent de tabaquisme (fumador; ex fumador; no fumador); la gravetat (estadis I-IV) (GOLD)<sup>143</sup>; la comorbiditat associada registrada a través del Charlson<sup>144</sup> (es va considerar absència de comorbiditat, una puntuació de 0-1 punts, comorbiditat baixa (2 punts) i  $\geq 3$  punts, alta comorbiditat); el número d'ingressos previs per agudització de la MPOC a l'inici de l'estudi; si el pacient havia patit almenys una agudització durant l'any previ (2012); el grau de dispnea (mesurat a través de la *Medical Research Council dispnea scale* [mMRC]) i que estima l'impacte de la dispnea en les activitats quotidianes de la vida diària (en rang de puntuació és de 0 (no dispnea) a 4 (la dispnea apareix al realitzar activitats bàsiques, com vestir-se o desvestir-se)<sup>145</sup>; l'índex BODEx<sup>146</sup> (la puntuació es pondera en una escala multidimensional en quatre categories de menor a major gravetat (0-2, 3-4, 5-6 i 7-9) segons l'índex de massa corporal, el FEV1 (%) post-broncodilatació, les exacerbacions greus i segons la puntuació en la mMRC); la percepció de qualitat de vida mesurada a través de l'índex EuroQOL 5-D<sup>144</sup> (avalua 5 dimensions sobre la salut [mobilitat, auto-cura, activitats usuals, dolor i ansietat/depressió] i la puntuació oscil·la entre 5 i 15. Cada categoria es divideix en 3 nivells de funcionalitat

[sense problema; algun problema; veritable problema per realitzar l'activitat preguntada)]; i la depressió, definida segons l'escala *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) de 2010<sup>147</sup>.

Es va considerar que el pacient sofria una exacerbació quan requeria la prescripció d'antibiòtic i/o corticoide sistèmic (exacerbació moderada) o precisava d'ingrés hospitalari (exacerbació greu), aquesta és la definició utilitzada per Hurst et al<sup>148</sup>. Es va definir el malalt com a exacerbador freqüent si presentava en un any 2 o més exacerbacions moderades o greus.

#### ***5.1.4. Fonts de dades***

A l'inici de l'estudi es varen citar individualment al CAP de Mollerussa a tots els pacients i es va registrar la informació de les següents variables: filiació (edat, gènere, situació familiar i nivell d'estudis); l'antecedent de tabaquisme (fumador; ex fumador; no fumador); la gravetat (estadis I-IV) (GOLD); la comorbiditat associada registrada a través de Charlson; el número d'ingressos previs per agudització de la MPOC a l'inici de l'estudi; si el pacient havia patit almenys una agudització durant l'any previ; el grau de dispnea (mesurat a través de la *Medical Research Council dispnea scale* [mMRC]); l'índex BODEx; la percepció de qualitat de vida mesurada a través de l'índex EuroQOL 5-D.

Per saber si el pacient havia patit alguna exacerbació moderada durant els 2 anys de seguiment, la Unitat de Farmàcia del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, facilitaren la informació sobre la dispensació de fàrmacs per part de les oficines de farmàcia (antibiòtics i/o corticoides sistèmics) dels pacients inclosos en la cohort. Els responsables del CMBDHA de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova i Santa Maria de Lleida i la Unitat de Suport a la Recerca (USR) de l'ICS-Lleida, facilitaren el registre dels pacients de la cohort que durant els 2 anys de seguiment patiren alguna agudització greu i/o moriren, respectivament.

#### ***5.1.5. Anàlisi de dades***

La mida de la mostra es va calcular per estimar la incidència d'exacerbacions en cadascun dels anys de l'estudi, amb una *p a priori* de 0,5, amb un risc  $\alpha=0,05$  i amb una precisió +/-

4,3%. Es va realitzar una anàlisi descriptiva de les variables i es va estimar la mitjana i la desviació estàndard per a les variables contínues i les freqüències absolutes i relatives per a les variables categòriques. La freqüència d'exacerbació en el primer i segon any es van representar en una taula de contingència on constava la gravetat de la MPOC (OR). Finalment, es van incloure en el model de regressió logística a totes les variables que en l'anàlisi univariant tenien un valor de  $p < 0,2$ . Totes les que tenien un valor  $p < 0,05$  es varen considerar estadísticament significatives.

#### *5.1.6. Confidencialitat*

Aquest treball de recerca s'ha dut a terme segons els principis de la Declaració de Helsinki. Totes les dades s'han tractat de manera anonimitzada havent eliminat qualsevol dada personal prèvia a l'anàlisi. Tots els pacients signaren un document de consentiment informat per accedir a l'estudi aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Institut d'investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol de Barcelona.

*5.2. Estudis 2.1 i 2.2.* Model predictor d'ingrés hospitalari per exacerbació de la MPOC i Factors associats a la mortalitat global en els pacients diagnosticats de MPOC

#### *5.2.1. Disseny*

Es va realitzar un estudi de cohorts retrospectives. Els estudis 2.1. i 2.2. inclogueren com a mostra a tots els malalts diagnosticats de MPOC l'any 2013 majors de 40 anys i amb espirometria compatible segons les guies GOLD, procedents de 7 ABS de la Regió Sanitària de Lleida (Lleida, el Pla d'Urgell, Les Borges Blanques, Tàrraga, Agramunt, Bellpuig i Cervera). La relació de malalts la va facilitar la Unitat de Suport a la Recerca Lleida-Pirineus de l'ICS-Lleida. Es varen registrar a través de la Història informatitzada de cada pacient informació sobre les variables d'interès. Es va determinar la incidència d'ingrés hospitalari durant els 3 anys de seguiment (01/11/2010 – 31/10/2013) (estudi 2.1.) i la mortalitat global en aquest període de seguiment (estudi 2.2.)

#### *5.2.2. Població i mostra de l'estudi*

Es varen incloure a 2.501 pacients de 7 ABS de la província de Lleida (Lleida, el Pla d'Urgell, Les Borges Blanques, Bellpuig, Tàrraga, Agramunt i Cervera), que tenen una zona d'influència de 286.767 habitants i amb 2 hospitals de referència (Hospital Universitari Arnau de Vilanova i Santa Maria de Lleida). Es van incloure a l'estudi als pacients majors de 40 anys i que en la seva història clínica informatitzada (e-CAP) constava l'any 2010 el diagnòstic de MPOC realitzat mitjançant els criteris de la normativa GOLD<sup>142</sup> (FEV1/FVC post-broncodilatació <0,7), en fase estable de la malaltia i que tenien realitzada una espirometria en els 2 anys previs a l'inici de l'estudi.

### *5.2.3. Variables*

Les variables dependents van ser l'hospitalització per exacerbació de la MPOC i la mortalitat per totes les causes entre novembre de 2010 i octubre de 2013, definida a partir del registre de l'e-CAP. Va considerar-se que el pacient havia sofert una exacerbació si va requerir la prescripció d'antibiòtic i/o corticoide sistèmica (moderada) o va precisar d'ingrés hospitalari (greu), segons la definició de Hurst et al<sup>148</sup>.

A l'inici de l'estudi, per a cada pacient es varen registrar les següents variables independents: edat, sexe, paràmetres espiromètrics (FEV1/CVF, FVC, FEV1), registre de malalties concomitants (insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica, diabetis *mellitus*, malaltia renal crònica, fibril·lació auricular i anèmia), l'hàbit tabàquic, registre de les vacunacions antipneumocòccica 23V i antigripal (campanya 2009/2010), anys d'evolució de la malaltia, número de visites a l'ambulatori el 2009 (any previ a l'inici de l'estudi), número d'exacerbacions durant l'any previ a l'inici de l'estudi i gravetat de la MPOC (segons les directrius de la GOLD).

### *5.2.4. Fonts de dades*

La informació sobre les variables independents de l'estudi s'obtingueren després de revisar la història clínica informatitzada (e-CAP) de cada pacient inclòs en l'estudi, gràcies a la col·laboració de la USR d'Atenció Primària Lleida-ICS.

Per conèixer si el pacient havia patit alguna exacerbació moderada durant els 3 anys que durà l'estudi, la Unitat de Farmàcia del Departament de Salut de la Generalitat de

Catalunya, facilitaren la informació sobre la dispensació de fàrmacs per part de les oficines de farmàcia (antibiòtics i/o corticoides sistèmics) dels pacients inclosos en la cohort. Els responsables del CMBDHA de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova i Santa Maria de Lleida i la Unitat de Suport a la Recerca (USR) de l'ICS-Lleida, facilitaren el registre dels pacients de la cohort que durant els 3 anys de seguiment patiren alguna agudització greu i/o moriren, respectivament.

#### ***5.2.5. Anàlisi de dades***

Es va realitzar un anàlisi descriptiva de les dades. Les variables contínues es caracteritzaren amb la mitjana +/- desviació típica, i les categòriques mitjançant freqüències absolutes i relatives. Es varen estudiar l'associació estadística amb l'episodi d'interès (exacerbació, ingrés hospitalari per exacerbació o mortalitat) a partir dels contrastes de la  $\chi^2$  al quadrat en el cas de variables categòriques i la prova de la  $t$  de Student o  $U$  de Mann-Whitney per les contínues, segons la hipòtesi de normalitat. A més a més es va calcular l'odds ratio (OR) crua de cadascun dels possibles factors candidats a entrar al model. Es van considerar les variables amb una associació inferior a un  $p$  valor  $<0,2$  candidates a entrar en el model score. Es va ajustar el score de risc a 3 anys mitjançant un model de regressió logística a partir dels algorismes de selecció automàtica de variables cap endavant i cap endarrere). Un cop seleccionades les variables candidates es va ajustar novament el model provant aquells factors que quedaren en la zona límit del  $p$  valor  $<0,1$ . S'estudiaren les característiques de calibració a partir del contrast de Hosmer & Lemeshow i el poder de discriminació (estadístic  $c$  del AUC). Es varen provar efectes quadràtics de les variables numèriques i les possibles interaccions. Es va considerar un efecte com a significatiu si arribava a un  $p$  valor  $<0,05$ . Tots els càlculs es realitzaren amb el paquet estadístic SPSS 15.0 i R, fixant la significació al 0,05.

#### ***5.2.6. Confidencialitat***

Aquests dos treballs de recerca s'han dut a terme segons els principis de la Declaració de Helsinki. Totes les dades s'han tractat de manera anonimitzada havent eliminat qualsevol dada personal prèvia a l'anàlisi. Tots els pacients signaren un document de consentiment

informat per accedir a l'estudi aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Institut d'investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol de Barcelona.

**5.3. Estudi 3.** Efectivitat de la vacunació antigripal per evitar l'ingrés per exacerbació de la MPOC

#### **5.3.1. Disseny**

Es va realitzar un estudi de cohorts retrospectiva. En l'estudi 3 s'inclogueren com a mostra als 1.323 malalts amb el diagnòstic de MPOC en la història clínica informatitzada l'any 2011 i el període de seguiment fou del 01/12/2011 al 15/03/2012. Durant aquest període es quantificaren els malalts que requeriren ingrés hospitalari per exacerbació de la MPOC, calculant-se l'efectivitat de la vacunació antigripal per evitar l'hospitalització.

#### **5.3.2. Població i mostra de l'estudi**

S'inclogueren els 1.323 pacients de l'ABS Pla d'Urgell (que té una zona d'influència de 35.000 habitants) que l'any 2010 constava el diagnòstic de MPOC a la seva història clínica informatitzada.

#### **5.3.3. Variables**

Per a cada pacient es va registrar informació a través de la seva història clínica informatitzada sobre dades epidemiològiques i demogràfiques; antropomètriques (pes, talla, índex de massa corporal; dades espiromètriques (FEV1, CVF, FEV1/CVF, gravetat de la MPOC, comorbiditat associada (hipertensió arterial, dislipèmia, diabetis *mellitus*, síndrome metabòlica, insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica, insuficiència renal crònica, i cirrosi); si havien rebut la vacunació antigripal en les campanyes anteriors.

Per conèixer si el pacient havia patit algun ingrés hospitalari per exacerbació de la MPOC durant l'any que durà l'estudi, es va revisar història per història clínica de cada malalt i es va

quantificar aquells pacients que havien requerit hospitalització per exacerbació de la malaltia durant l'any que durà l'estudi.

#### *5.3.4. Fonts de dades*

La informació sobre les variables independents de l'estudi s'obtingueren després de revisar la història clínica informatitzada (e-CAP) de cada pacient inclòs en l'estudi, gràcies a la col·laboració de la Unitat de Suport a la Recerca d'Atenció Primària Lleida-ICS.

#### *5.3.5. Anàlisi de dades*

Es va realitzar un anàlisi estadístic comparatiu de les variables de l'estudi entre ambdós grups. Per a les variables qualitatives es va utilitzar la prova de Xi-quadrat o el test exacte de Fisher, i per a les variables quantitatives, la t de Student o la prova no paramètrica de Mann-Whitney si era necessari. Les variables quantitatives s'expressaren en forma de mitjana i desviació típica. Es va considerar que existien diferències estadísticament significatives si el valor de p era inferior a 0,05. L'efectivitat de la vacunació antigripal es va calcular amb la fórmula següent: Efectivitat =  $(1 - OR) \times 100$ , sent OR la odds ratio. La OR es va estimar a través de models de regressió logística en la qual la variable depenent era l'ingrés hospitalari per exacerbació de la MPOC i la independent, haver rebut la vacunació antigripal. El model es va ajustar a partir de la probabilitat de rebre el tractament (*propensity score*) i la variable exposició. Les variables que es van incloure en el model foren: edat, sexe, grau de severitat de la MPOC, hipertensió arterial, dislipèmia, diabetis *mellitus*, insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica, malaltia renal crònica, tabaquisme, haver rebut en alguna ocasió la vacunació antigripal (anterior a 2011). Es varen presentar tant la OR crua com l'ajustada, en tots els anàlisis es va assumir un error alfa de 0,05 i es va utilitzar el programa estadístic SPSS.

#### *5.3.6. Confidencialitat*

Per la realització d'aquest estudi s'han seguit els principis de la Declaració de Helsinki. Totes les dades s'han tractat de manera anonimitzada havent eliminat qualsevol dada personal prèvia a l'anàlisi. Tots els pacients signaren un document de consentiment

informat per accedir a l'estudi aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Institut d'investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol.



## 6. RESULTATS

---

**ARTICLE 1:** Risk factors of exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a prospective study. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2015. (Manuscript accepted).

From: <[jwfitting@bluewin.ch](mailto:jwfitting@bluewin.ch)>  
Date: 2015-10-12 17:19 GMT+02:00  
Subject: IJTLD - Decision on Manuscript ID IJTLD-05-15-0441.R2  
To: [jmontser@alumni.unav.es](mailto:jmontser@alumni.unav.es)  
Cc: [jwfitting@bluewin.ch](mailto:jwfitting@bluewin.ch), [ijtld@theunion.org](mailto:ijtld@theunion.org), [gmarks@theunion.org](mailto:gmarks@theunion.org),  
[g.marks@unsw.edu.au](mailto:g.marks@unsw.edu.au)

12-Oct-2015

Dear Dr. Josep Montserrat-Capdevila

Thank you for sending us the revised version of your article entitled

"Risk factors of exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a prospective study" (Original Article) and your reply to the reviewers' comments.

I am pleased to inform you that **your manuscript has been accepted** for publication in one of the forthcoming issues of the IJTLD, subject to the usual editorial revisions.

Your article will be checked before being prepared for publication, and you will be contacted by the Editorial Office if there are any elements missing.

If you have any queries, please contact the Editorial Office at [ijtld@theunion.org](mailto:ijtld@theunion.org). Remember to include the IJTLD number of your accepted manuscript in the subject line of your e-mail.

With kind regards,

Sincerely,

Dr. Jean-William Fitting  
Associate Editor  
IJTLD

## Risk factors of exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a prospective study

Journal:	<i>The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease</i>
Manuscript ID	IJTLD-05-15-0441.R2
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	10-Oct-2015
Complete List of Authors:	<p>Montserrat-Capdevila, Josep; Biomedical Research Institute (IRB) of Lleida, Epidemiology; Public Health Agency of Catalonia, Health Department; Catalan Institute of Health (ICS), Primary Care Centre of Mollerussa</p> <p>Godoy, Pere; Public Health Agency of Catalonia, Health Department; Biomedical Research Institute (IRB) of Lleida, Epidemiology; University of Lleida, Faculty of Medicine</p> <p>Marsal, Josep Ramon; Primary Care Research Institute- IDIAP Jordi Gol. Universitat Autònoma of Barcelona, Lleida Research Support Unit; University Hospital Vall d'Hebron., Cardiovascular Department, Epidemiology Unit</p> <p>Barbé, Ferran; Biomedical Research Institute (IRB) of Lleida, Respiratory Diseases Group; Biomedical Research Centre/ Respiratory Diseases Network (CIBERES), Respiratory Diseases Network (CIBERES); University Hospital Arnau de Vilanova, Pneumology</p> <p>Galván, Leonardo; Catalan Health Service, Pharmacy Unit</p>
Key Words:	Exacerbation, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Risk factors, Acute disease

1 ABSTRACT:

2  
3 BACKGROUND: acute exacerbations are key events in the course of Chronic  
4 Obstructive Pulmonary Disease (COPD), and frequency and factors associated with  
5 acute exacerbation are not fully known.

6  
7 OBJECTIVE: to determine the incidence and risk factors of very frequent exacerbation  
8 (3 or more per year) in COPD.

9  
10 PATIENTS AND METHODS: cohort study to analyse acute exacerbation and  
11 associated factors in 512 primary care patients during a 2-year follow up. Variables of  
12 interest were collected for each patient. Acute exacerbation was defined as an event  
13 that required antibiotics and/or systemic steroids (moderate) or hospital admission  
14 (severe). The Odds Ratio (OR) was used to determine the factors associated with  
15 exacerbation.

16  
17 RESULTS: incidence of exacerbation was 61.7% in the first year and 63.9% in the  
18 second year of follow up. During the first year, the factors associated with very frequent  
19 exacerbation were previous hospital admission (OR=1.69), dyspnoea (moderate  
20 [OR=2.86] and severe-very severe [OR=5.83]) and Charlson score (OR=1.19); during  
21 the second year: were of the female sex (OR=4.17), a history of previous hospital  
22 admission (OR=2.90), a smoking habit (smoker/ex-smoker) (OR=2.00) and Forced Vital  
23 Capacity (FVC) (OR=0.98).

24  
25 CONCLUSIONS: Incidence of exacerbation is high in COPD patients. Previous  
26 admission for exacerbation is a strong predictor and can identify patients at risk.

Key concepts: *Exacerbation; Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); Risk factors; Acute Disease.*

For Review Only

**Background:**

Exacerbations (acute worsening of symptoms) are common in the natural history of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Exacerbations are considered moderate when they involve medication with antibiotics and/or corticosteroids, or serious when they involve hospitalisation of the patient.

Interestingly, exacerbations have been associated with an accelerated decline of pulmonary function <sup>1</sup>, a negative impact on quality of life <sup>2</sup> and a decrease in survival rates <sup>3</sup>. The economic cost of treating exacerbations is high <sup>4</sup>. In consequence, prevention of exacerbation is considered a key element in the management of COPD <sup>5</sup>.

The annual rate of COPD exacerbations has been estimated from several different studies to be as low as 0.5 to as high as 3.5 exacerbations per patient<sup>2,6</sup>. In 2007, the TORCH study followed 6,112 patients with COPD for three years, with an annual exacerbation rate of 1.13 <sup>7</sup>. The same year, the INSPIRE study reported an exacerbation rate of 1.30 after monitoring 1,323 European patients diagnosed with COPD for two years <sup>8</sup>. In 2008, in the UPLIFT study, a cohort was monitored during four years, consisting of 5,993 patients with COPD worldwide and demonstrated a rate of 0.85 exacerbation <sup>9</sup>.

Despite the importance of exacerbations in COPD, incidence, risk factors and the effect of exacerbations on COPD severity is not fully understood. While exacerbations are thought to be more frequent with the increasing severity of COPD <sup>10,11</sup>, current knowledge on the relationship of COPD exacerbation with severity of disease is still limited <sup>7,9</sup>. Published results are not always consistent, partly because different definitions of exacerbation have been used <sup>10</sup>.

The frequency of exacerbations is highly variable depending on the patient's intrinsic characteristics, such as comorbidity or phenotype. In addition, the hypothesis of a possible exacerbator phenotype with an increased susceptibility to acute exacerbation has been poorly studied.

The objective of the study was to estimate the incidence of exacerbation in a sample of primary care patients with COPD during two years of follow up, and to determine the risk factors of very frequent exacerbation.

## Methods:

A prospective, cohort study was carried out during 2013-2014 in patients with a COPD diagnosis from the Mollerussa Primary Care Health Centre (Lleida, Spain), with a catchment area of 37,128 people. All patients signed the informed consent form to participate in the study, which had been approved by the Ethics Committee of the Primary Care Research Institute- IDIAP Jordi Gol (P14/022).

Selection criteria were: patients >40 years of age from the Primary Care Health Centre of Mollerussa with a COPD diagnosis in their electronic medical records (e-CAP), according to *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) 2014 guidelines<sup>12</sup>. At the beginning of the study a trained nurse performed a spirometry with the same device, the Sibelmed DatoSpir 120D®, for all patients during a stable phase of the disease to confirm diagnosis (all patients included had a post-bronchodilator FEV1/ FVC  $\leq 0.7$  after 400 micrograms of salbutamol). Eight patients were excluded because they did not fulfil spirometric criteria. An additional patient was excluded because we could not obtain reliable spirometric results due to his psychiatric condition. Participants were classified according to severity level (GOLD)<sup>13</sup> and were monitored during 2 years.

The variables collected at the onset of the study for each patient were: age, gender, family situation and level of education; history of smoking (smoker; ex-smoker; non-smoker); severity (GOLD stages 1-4)<sup>13</sup>; associated comorbidity evaluated with the Charlson Comorbidity Index<sup>14</sup> (where absence of comorbidity scores 0-1, low comorbidity is 2 and  $\geq 3$  is high comorbidity); number of previous admissions for COPD exacerbation at the beginning of the study; severity of dyspnoea (measured with the *Medical Research Council dyspnoea scale* [mMRC]), which estimates the impact of dyspnoea in everyday activities (ranges from 0 (no dyspnoea) to 4 (dyspnoea with basic activities, i.e., breathlessness when dressing or undressing)<sup>15</sup>; BODEx Index<sup>16</sup> (multidimensional scale that classifies patients in four categories from lower to higher severity (0-2, 3-4, 5-6 and 7-9), according to body mass index, FEV1 (%) post-bronchodilator, severe exacerbations and mMRC score value); perception of quality of life as measured with the EuroQOL 5-D questionnaire<sup>14</sup> (the questionnaire evaluates 5 dimensions [mobility, self-care, habitual activities, pain and anxiety/depression] with a score between 5 and 15. Each category is divided into 3 levels of functionality [no problems; some problems; extreme problems]); and depression, as defined by the 2010 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV)<sup>17</sup>.

Primary outcome (exacerbation) included **exacerbations** that need hospital admission and exacerbations that need treatment with antibiotics and/or steroids. This definition was used by Hurst et al.<sup>18</sup>. If two treatments with antibiotics and/or steroids were separated in time **by at least one month**, they were considered two different exacerbation episodes. The number of exacerbations was calculated for each patient **for** each year, thus clustering the patients **into** three groups (secondary outcome): a) **very frequent** exacerbators, if the number of exacerbations was 3 or more; b) patients with 1 or 2 exacerbation **episodes** and; c) patients who did not present any exacerbation **episodes**. GPs agreed on the definition of case. Exacerbations were then classified as moderate or severe<sup>19</sup>. The definition of **study case** was used to retrospectively evaluate possible exacerbations during the year prior to the start of the study in the electronic medical records. **Based on the clinical history**, we recorded if the patient had a moderate (treatment with antibiotics and/or corticosteroids) or serious (hospitalisation) **exacerbation** in the previous year at the start of the study. The physicians and pharmacists responsible for the register in the **Primary Care and Pharmacy Unit of the Health Department electronic medical records provided information** on exacerbations of the study patients.

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Primary Care Research Institute (IDIAP) Jordi Gol of Barcelona.

### **Statistical Analysis**

The sample size was calculated to estimate the incidence of exacerbation during the study period with an *a priori* P value of 0.5 and a significance level ( $\alpha$ ) of 0.05 with a precision of +/- 4.3%. A description of variables was **made** estimating the mean and the standard deviation for continuous variables and the absolute and relative prevalence for categorical data. The association between frequent exacerbations in year 1 and year 2 was estimated using a contingency table. The association between **all of the** study variables (including the primary and secondary outcomes) and the severity of COPD (Gold Scale) **was** calculated. The crude association between the primary outcome (at least one exacerbation) at the two temporal frames was estimated using the Odds Ratio (OR). Finally, the multinomial regression analysis was performed, adjusting for all variables with a moderate crude association with the dependent variable ( $p < 0.200$ ) using a parsimonious approach. The calibration and discrimination of the model was checked. For all analyses a p-value  $< 0.05$



was considered statistically significant. The statistical analysis was performed using the SPSS software.

## Results:

The study included and followed a total of 512 patients for two years. Table 1 shows the baseline characteristics of the patients at the start of the study according to severity (GOLD). At the beginning of the study, 27.1% (139/512) of patients had mild COPD; 50.8% (260/512) had moderate COPD and 22.1% (113/512) had severe or very severe COPD according to the GOLD guidelines. Up to 26.8% of the patients were women. The patients with a more severe disease were older and most of them male (85.8% in stages 3 and 4). In relation to smoking, the prevalence of ex-smokers was higher (62.8% in stages 3 and 4) the worse the pulmonary function was (FEV1) ( $p < 0.047$ ). Up to 19.3% of COPD patients continued smoking when the study started. A diagnosis of depression was found in 5.8% of GOLD 1, 9.2% of GOLD 2 and 11.8% of GOLD 3 and 4 patients. The average number of admissions for COPD exacerbation at the beginning of the study was 0.4 (SD 1) and it reached 1 (SD 1.7) in the subgroup of more severe patients (GOLD 3 and 4) ( $p = 0.001$ ). Associated comorbidity, as measured with the BODEx and Charlson indices, also showed a statistically significant positive correlation with the decline of pulmonary function: the average BODEx score was 0.2 (SD 0.5) for mild cases, 0.8 (SD 1.1) in moderate cases and 2.6 (2.2) for severe/very severe. Similarly, the average score in the Charlson index for GOLD 1 patients was 4 (SD 1.9), while it reached 5.2 (SD 2.1) in GOLD 3 and 4 ( $p < 0.001$ ). Perception of quality of life (EuroQOL 5-D) was also statistically associated with severity: stages 3 and 4 had an average score of 7.1 points versus 6.5 points for GOLD 2, and 6 points in mild cases ( $p < 0.001$ ) (Table 1).

The incidence of at least one exacerbation episode in the study patients was 61.7% during the first year and 63.9% during the second year (Table 2). In the first year of the study, this incidence increased in patients with a more severe disease, from 52.5% in GOLD 1 patients to 68.1% in patients with GOLD stages 3-4 ( $p = 0.009$ ). This increase was not statistically significant during the second year of the study ( $p = 0.462$ ).

The incidence expressed in the number of exacerbations per patient increased from the first to second year (1.14 vs 1.39) (Table 3). The incidence also increased with the severity in the first year (0.88, 1.18 and 1.39) and in the second (1.13, 1.41 and 1.69), although, in the latter case, the

increase was not statistically significant. Also, incidence increased during the two years for moderate exacerbations (1.87 vs 2.2) and serious exacerbations (3.07 vs 3.64) (Table 3).

Table 4 shows the remaining variables associated with acute exacerbation in the multinomial analysis. It shows the factors independently associated with very frequent exacerbation during the first and second years of follow up, according to the multinomial logistic regression analysis. For the first year, exacerbations were associated with a history of admission for exacerbation (OR=1.69), with dyspnoea (stage 1 [OR=2.76]; stage 2 [OR=2.86]; stages 3-4 [OR=5.83]) and with associated comorbidities as measured by the Charlson Index (OR=1.19). During the second year, exacerbations were also associated with a history of admission for exacerbation (OR=2.90), with a smoking habit (smoker/ex-smoker) (OR=2.00), were of the female sex (OR=4.17) and with Forced Vital Capacity (FVC) (OR=0.98).

Therefore, the study enables providing a specific predictive model for very frequent exacerbators (three or more exacerbations) and infrequent exacerbators (1 or 2 exacerbations).

## Discussion:

Acute exacerbations are crucial events in the natural history of COPD. In our study, the estimated incidence of exacerbation was high: 61.7% in the first year and 63.9% in the second year. These high incidences are in line with those estimated by other authors, which generally range from 40 to 90%<sup>2,6,20-22</sup>. In contrast, in a study recently published by Müllerová et al. for primary care patients, the yearly incidence of COPD exacerbation was 47%<sup>22</sup>, significantly lower than the one reported in this study.

At the end of the first year of follow up, 22.3% of patients with GOLD1 could be classified as very frequent exacerbators (3 or more per year); this percentage increased to 36.3% in patients in stages GOLD3-4. During the second year of follow up, 28.1% of GOLD1 patients were very frequent exacerbators versus 42.5% of GOLD3-4 patients. These results agree with Hurst et al.<sup>11</sup>, who found that 22% of GOLD2 patients were frequent exacerbators (2 or more per year), in contrast to 33% of GOLD3 and 47% of GOLD4. Similar to Hurst's study, the number of very frequent exacerbators in our series increases with an increase of COPD severity during the two

years of follow up. There is currently a great interest in defining specific phenotypes of COPD, since they might involve differences in response to treatment and prognosis<sup>18,23</sup>. Our data suggest that the exacerbator phenotype could be identified based on a history of prior admission for COPD exacerbation. Once identified, preventive and pharmacological personalised measures could be put in place to avoid acute exacerbation in **patients** at higher risk when faced with triggers such as viral respiratory infections<sup>24</sup>. **Amongst preventive** measures we underscore pneumococcal and influenza immunisations, quitting smoking, good treatment adherence and adequate inhalation technique<sup>25</sup>.

**In the first year, in addition to hospital admission for COPD exacerbation, the variable associated with developing one or two exacerbations included a history of hospitalisation (OR=1.46), an important variable that was also described in the study by Hurst et al.<sup>18</sup>, reporting, in turn, that with more severity (GOLD) the risk of exacerbation increased. The variables associated with exacerbations included the worst degree of dyspnoea (degrees 3-4) (OR = 5.83), a variable associated with frequent exacerbation previously described by other authors<sup>22,26,27</sup>, previous hospitalisation for exacerbation of COPD (OR = 1.69) and comorbidity measured by the Charlson index (OR = 1.19). In a prospective study with 713 patients with COPD exacerbation from primary care consultations in Spain, Almagro et al.<sup>28</sup> determined that greater comorbidity associated with COPD represents one of the best variables related to the risk of hospitalisation for exacerbation.**

**In the second year, the variables associated with developing one or two exacerbations were depression (OR=2.72), also demonstrated by other studies, like Miravittles et al.<sup>29</sup>, where moderate and severe depression was associated with suicidal thoughts (OR=6.12), along with previous hospitalisation (OR=1.81), as previously described in other studies<sup>18</sup>. Those associated with three or more exacerbations were of the female sex (OR=4.17), higher than what was reported by Vestbo et al. (OR=1.45)<sup>20</sup>. A study by Kilic et al.<sup>30</sup> concludes that women may be more prone to having serious exacerbations. Müllerová et al.<sup>22</sup> also found this result in their study consisting of 58,589 patients from primary care consultations; history of hospitalisation (OR=2.90) was also associated with frequent exacerbation, as well as a smoking habit (smoker/ex-smoker) (OR=2.00), which was previously described by other authors<sup>31,32</sup>, and the worst FVC (OR=0.98) was also corroborated in previous studies<sup>26,33</sup>.**

The study has provided models and specific risk factors for very frequent exacerbators (three or more per year) and for the remaining exacerbators (1 or 2 per year).

The most significant and constant predictor of exacerbation in COPD is the history of admission for exacerbation, consistent with Hurst et al.<sup>34</sup> and other authors<sup>35</sup>. The importance of the history of exacerbation increases between the first and second year, and it always has a higher value for very frequent exacerbators (OR 1.69 and 2.90), compared to exacerbators with 2 or less (OR 1.40 and 1.81). This indicates that the cohort effect would be higher for the common exacerbators.

A history of a previous admission is easy to obtain during consultations in primary care and those COPD patients at higher risk for acute exacerbation can readily be detected; further studies should determine if pharmacological and other interventions decrease the risk of exacerbation in these patients, as suggested in various studies<sup>25</sup>. A decrease in admission rates would lower health costs and decline in lung function, as well as increase quality of life and survival rates<sup>25</sup>.

#### Limitations:

A possible limitation could be variability in the register of information, although all study variables were directly collected from the patient at the start of the study (tests, personal characteristics), following the same protocol by the same researcher to minimise differences and ensure that all patients were correctly classified as COPD sufferers. Another limitation could be variability in spirometric results, although the same experienced nurse carried out all of the tests with the same device, which was calibrated daily. The register of exacerbation was based on a history of hospital admission for COPD exacerbation and/or prescription of systemic antibiotics and/or steroids; underreporting is not impossible but highly unlikely due to the characteristics of the study.

## Conclusions

The incidence of exacerbations in COPD patients is very high. Very frequent exacerbators (3 or more) have specific risk factors, suggesting the existence of an exacerbator phenotype. The history of hospitalisation is the most important risk factor and its importance increases with time (cohort effect) and with very frequent exacerbators (3 or more).

338

339 **References:**

- 340 1. Donaldson GC, Seemungal T a R, Bhowmik a, Wedzicha J a. Relationship between  
341 exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease.  
342 Thorax. 2002;57(10):847–52.
- 343 2. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul E a, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of  
344 exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J  
345 Respir Crit Care Med. 1998;157(5 Pt 1):1418–22.
- 346 3. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. Eur Respir J  
347 Suppl. 2003;41:46s – 53s.
- 348 4. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The Economic Burden of COPD. 2000;5–9.
- 349 5. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a  
350 summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004;23(6):932–46.
- 351 6. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and  
352 recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J  
353 Respir Crit Care Med. 2000;161(5):1608–13.
- 354 7. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol  
355 and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J  
356 Med. 2007;356:775–89.
- 357 8. Seemungal T, Stockley R, Calverley P, Hagan G, Wedzicha JA. Investigating new standards  
358 for prophylaxis in reduction of exacerbations--the INSPIRE study methodology. COPD.  
359 2007;4(3):177–83.
- 360 9. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of  
361 tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359:1543–54.
- 362 10. Donaldson GC, Wedzicha J a. COPD exacerbations .1: Epidemiology. Thorax.  
363 2006;61(2):164–8.
- 364 11. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility  
365 to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010  
366 16;363(12):1128–38.
- 367 12. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for  
368 Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2014.
- 369 13. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the  
370 diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD  
371 executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Sep 15;176(6):532–55.
- 372 14. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH KLN. Development and first  
373 validation of the COPD Assessment Test. Respir J. 2009;34:648–54.

- 374 15. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the  
375 Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with  
376 chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:581–6.
- 377 16. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe  
378 exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD  
379 patients. *Respir Med*. 2009;103(5):692–9.
- 380 17. Simon GE VKM. Medical co-morbidity and validity of DSM-IV depression criteria. *Psychol*  
381 *Med*. 2006;36(1):27–36.
- 382 18. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility  
383 to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010  
384 16;363(12):1128–38.
- 385 19. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention.  
386 *Lancet*. 2007.; 370(9589):786-96.
- 387 20. Husebø GR, Bakke PS, Aanerud M, Hardie JA, Ueland T, Grønseth R, et al. Predictors of  
388 exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease--results from the Bergen COPD  
389 cohort study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109721.
- 390 21. Alba S, Schmidt J, Johansen MB, Olsen M, Xu X, Parker JM, et al. The impact of  
391 exacerbation frequency on mortality following acute exacerbations of COPD: a registry-  
392 based cohort study. 2014;4(12):e006720. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006720.
- 393 22. Müllerová H, Shukla A, Hawkins A QJ. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a  
394 primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open*.  
395 2014;18(4):e006171).
- 396 23. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive  
397 pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*.  
398 2010;182(5):598–604.
- 399 24. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al.  
400 Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable  
401 chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1618–23.
- 402 25. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy  
403 for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease:  
404 GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347–65.
- 405 26. Wan ES, DeMeo DL, Hersh CP, Shapiro SD, Rosiello RA, Sama SR, et al. Clinical predictors  
406 of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease  
407 (COPD). *Respir Med*. 2011;105(4):588–94.
- 408 27. Vidal S, Gonzalez N, Barrio I, Rivas-Ruiz F, Bare M, Blasco JA, et al. Predictors of hospital  
409 admission in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*.  
410 2013;17(12):1632–7.



411 28. Almagro P. Prognostic factors in COPD. The role of comorbidity. Spanish clinic rev.  
412 2007;207(1):8–13.

413 29. Miravittles M, Molina J, Quintano JA, Campuzano A, Pérez J, Roncero C, et al. Factors  
414 associated with depression and severe depression in patients with COPD. Respir Med.  
415 2014;108(11):1615–25.

416 30. Kilic H, Kokturk N, Sari G, Cakır M. Do females behave differently in COPD exacerbation?  
417 Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:823–30.

418 31. Zhukova O V, Konyshkina TM, Kononova S V. The concept of risk factors in assessing the  
419 impact of smoking on an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ter Arkh.  
420 2015;87(3):23–6.

421 32. Bertens LCM, Reitsma JB, Moons KGM, van Mourik Y, Lammers JWJ, Broekhuizen BDL,  
422 et al. Development and validation of a model to predict the risk of exacerbations in chronic  
423 obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:493–9.

424 33. Ozyemisci-Taskiran O, Bozkurt SO, Kokturk N, Karatas GK. Is there any association  
425 between cognitive status and functional capacity during exacerbation of chronic obstructive  
426 pulmonary disease? Chron Respir Dis. 2015;12(3):247–55.

427 34. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility  
428 to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010  
429 16;363(12):1128–38.

430 35. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic  
431 bronchitic phenotype of COPD: An analysis of the COPD Gene study. Chest.  
432 2011;140(3):626–33.

433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442



1 **Table 1: Characteristics of patients at the start of the study based on severity (GOLD).**

2

	G 1 (n=139; 27.1%)		G 2 (n=260; 50.8%)		G 3-4 (n=113; 22.1%)		Total (n=512)		p
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	
Age (years)	139	64.8 (12.7)	260	70.9 (11.5)	113	72.1 (11.4)	512	69.5 (12.2)	<0.001
Gender (female)	139	54 (38.8%)	260	67 (25.8%)	113	16 (14.2%)	512	137 (26.8%)	<0.001
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	139	29.7 (10.7)	260	29.9 (8.2)	113	28.4 (5.9)	512	29.5 (8.5)	0.047
FVC (%)	139	82.4 (12.2)	260	68.6 (11.4)	113	53 (11.8)	512	68.9 (15.6)	<0.001
FEV1 (%)	139	86.1 (11.3)	260	64.8 (8.7)	113	40.4 (7.3)	512	65.2 (18.4)	<0.001
FEV1/FVC	139	69.1 (3.2)	260	66.4 (5.1)	113	57.5 (10.7)	512	65.2 (7.7)	<0.001
Smoking	139		260		113		512		0.047
Non-smokers		60 (43.2%)		88 (33.8%)		22 (19.5%)		170 (33.2%)	
Smoking cessation		47 (33.8%)		125 (48.1%)		71 (62.8%)		243 (47.5%)	
Smoker		32 (23%)		47 (18.1%)		20 (17.7%)		99 (19.3%)	
Depression	139	8 (5.8%)	260	24 (9.2%)	113	13 (11.5%)	512	45 (8.8%)	0.104
Previous Hospital Admission	139	0.1 (0.4)	260	0.3 (0.8)	113	1 (1.7)	512	0.4 (1)	<0.001
Dyspnoea	139		260		113		512		<0.001
Level 0		91		102		26		219	

		(65.5%)		(39.2%)		(23%)		(42.8%)	
Level 1		40 (28.8%)		101 (38.8%)		39 (34.5%)		180 (35.2%)	
Level 2		7 (5%)		37 (14.2%)		27 (23.9%)		71 (13.9%)	
Level 3-4		1 (0.7%)		20 (7.7%)		21 (18.6%)		42 (8.2%)	
BODEx	139	0.2 (0.5)	260	0.8 (1.1)	113	2.6 (2.2)	512	1 (1.6)	<0.001
Charlson Index	139	4 (1.9)	260	4.9 (1.7)	113	5.2 (2.1)	512	4.7 (1.9)	<0.001
HAD Anxiety	139	15 (10.8%)	260	13 (5%)	113	9 (8%)	512	37 (7.2%)	0.315
HAD Depression	139	15 (10.8%)	260	28 (10.8%)	113	21 (18.6%)	512	64 (12.5%)	0.078
EuroQoL 5D (5 Questions)	139	6 (1.2)	260	6.5 (1.3)	113	7.1 (1.4)	512	6.5 (1.4)	<0.001

3

4 G: severity (GOLD)

5 FVC: Forced Vital Capacity

6 FEV1: Forced Expiratory Volume

1 **Table 2: Outcome distribution in function of severity grade during 2 years**

2

	G 1 (n=139)		G 2 (n=260)		G 3-4 (n=113)		Total (n=512)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Hospital admission and/or treatment. Year 1.	139	73 (52.5%)	260	166 (63.8%)	113	77 (68.1%)	512	316 (61.7%)	0.009
Severe exacerbation (hospitalization)	139	5 (3.6%)	260	22 (8.5%)	113	15 (13.3%)	512	42 (8.2%)	0.005
Moderate exacerbation (Treatment)	139	71 (51.1%)	260	162 (62.3%)	113	74 (65.5%)	512	307 (60.0%)	0.017
N. Exacerbations. Year 1.	139		260		113		512		0.001
Patient with no exacerbation		66 (47.5%)		94 (36.2%)		36 (31.9%)		196 (38.3%)	
Patient with 1-2 exacerbations		62 (44.6%)		128 (49.2%)		52 (46%)		242 (47.3%)	
Patients with 3 or more exacerbation		11 (7.9%)		38 (14.6%)		25 (22.1%)		74 (14.5%)	
Hospital admission and/or treatment. Year 2.	139	89 (64.0%)	260	160 (61.5%)	113	78 (69.0%)	512	327 (63.9%)	0.462
Severe exacerbation (hospitalization)	139	3 (2.2%)	260	33 (12.7%)	113	22 (19.5%)	512	58 (11.3%)	0.000
Moderate exacerbation (Treatment)	139	89 (64.0%)	260	152 (58.5%)	113	76 (67.3%)	512	317 (61.9%)	0.687
N. Exacerbations. Year 2.	139		260		113		512		0.088
Patient with no exacerbation		50 (36.0%)		100 (38.5%)		35 (31%)		185 (36.1%)	
Patient with 1-2 exacerbations		69 (49.6%)		107 (41.2%)		49 (43.4%)		225 (43.9%)	
Patients with 3 or more exacerbation		20 (14.4%)		53 (20.4%)		29 (25.7%)		102 (19.9%)	

1 **Table 3: Number of exacerbations according to the severity of COPD**

2

	Year 1				Year 2			
	N	Range	Mean (SD)	Median (IQR)	N	Range	Mean (SD)	Median (IQR)
<b>Severity GOLD</b>								
G 1	139	0 - 5	0.88 (1.1)	1 (0 - 1)	139	0 - 7	1.13 (1.2)	1 (0 - 2)
G 2	260	0 - 7	1.18 (1.3)	1 (0 - 2)	260	0 - 9	1.41 (1.6)	1 (0 - 2)
G 3-4	113	0 - 5	1.39 (1.3)	1 (0 - 2)	113	0 - 11	1.69 (1.9)	1 (0 - 3)
<b>All</b>	512	0 - 7	1.14 (1.3)	1 (0 - 2)	512	0 - 11	1.39 (1.6)	1 (0 - 2)
<b>p</b>	<b>0.006</b>				<b>0.113</b>			
<b>Moderate exacerbation (Treatment)</b>								
No	205	0 - 3	0.06 (0.3)	0 (0 - 0)	195	0 - 2	0.06 (0.3)	0 (0 - 0)
<b>Yes</b>	307	1 - 7	1.87 (1.1)	1 (1 - 2)	317	1 - 11	2.22 (1.5)	2 (1 - 3)
<b>p</b>	<b>&lt;0.001</b>				<b>&lt;0.001</b>			
<b>Severe exacerbation (Hospitalization)</b>								
No	470	0 - 5	0.97 (1.1)	1 (0 - 2)	454	0 - 5	1,11 (1.2)	1 (0 - 2)
<b>Yes</b>	42	1 - 7	3.07 (1.5)	3 (2 - 4)	58	1 - 11	3,64 (2.2)	3 (2 - 5)
<b>p</b>	<b>&lt;0.001</b>				<b>&lt;0.001</b>			

**Table 4: Multinomial regression models for the first and second year of the study, for patients who have 3 or more exacerbations and for those with 2 or less.**

Year 1	Patient with 1-2 exacerbations			Patients with ≥ 3 exacerbation		
	OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
Number of previous hospitalizations	1.46	(1.04 – 2.04)	0.028	1.69	(1.18 – 2.44)	0.005
Charlson	1.04	(0.93 – 1.17)	0.458	1.19	(1.01 – 1.40)	0.033
Dyspnea (Ref. 0)						
1	0.70	(0.24 – 2.05)	0.516	2.76	(0.8 – 9.53)	0.109
2	1.14	(0.43 – 3.03)	0.794	2.86	(0.98 – 8.35)	0.054
3-4	2.06	(0.77 – 5.52)	0.150	5.83	(1.91 – 17.84)	0.002
2nd year	Patient with 1-2 Exacerbations			Patients with ≥ 3 Exacerbation		
	OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
Sex (female)	1.38	(0.80 – 2.38)	0.253	4.17	(2.06 – 8.43)	0.000
Smoker or ex-smoker	1.15	(0.70 – 1.88)	0.582	2.00	(1 – 3.99)	0.049
Depression	2.72	(1.19 – 6.22)	0.018	1.08	(0.35 – 3.29)	0.898
FVC	0.99	(0.98 – 1.01)	0.253	0.98	(0.96 – 1)	0.022
No. of previous hospitalizations	1.81	(1.19 – 2.75)	0.006	2.90	(1.88 – 4.47)	0.000

FVC: Forced Vital Capacity

**ARTICLE 2:** Predictive Model of Hospital Admission for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. Respiratory Care. 2015. (Manuscript publicat).

*Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé F. Predictive Model of Hospital Admission for COPD Exacerbation. Respir Care. 2015;60(9):1288-94. doi: 10.4187/respcare.04005.*

# Predictive Model of Hospital Admission for COPD Exacerbation

Josep Montserrat-Capdevila MD, Pere Godoy PhD, Josep Ramon Marsal MD, and Ferran Barbé PhD

**BACKGROUND:** The objective of this work was to determine predictive factors of hospital admission for exacerbation during primary care visits in patients with COPD. **METHODS:** A retrospective cohort study was undertaken to assess risk of hospital admission for COPD exacerbation in primary care patients from November 1, 2010 to October 31, 2013. Data sources were primary care electronic medical records and the hospital discharge minimum data set. A total of 2,501 subjects >40 y of age with a spirometry-based COPD diagnosis were included and followed up for 3 y. The dependent variable was hospital admission for exacerbation; independent variables were: clinical parameters, spirometry results, and severity of disease (according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease criteria). The association of these variables with hospital admission was analyzed with the adjusted odds ratio using a logistic regression model. **RESULTS:** Mean age of subjects at the beginning of the study was 68.4 y (SD = 11.6), and 75% were men. Severity was mild in 50.8% of subjects, moderate in 35.3%, severe in 9.4%, and very severe in 4.4%. After 3 y, 32.5% of subjects had been admitted for exacerbation. Predictive values for hospital admission were: age, sex, previous exacerbations, number of visits to the primary care center, comorbidities, smoking, severity (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), and influenza immunization. The area under the receiving operator characteristic curve was 0.72. **CONCLUSIONS:** This model can identify patients at high risk of hospital admission for COPD exacerbation in our setting. Further studies are needed to validate the model in different populations and settings. *Key words:* chronic airways disease; exacerbations; primary care; preventive medicine; electronic medical records; database. [Respir Care 2015;60(9):1288–1294. © 2015 Daedalus Enterprises]

## Introduction

Severe COPD exacerbations decrease survival rates and quality of life and increase health costs and use of health resources.<sup>1</sup> Hospital admission accounts for >70% of the

direct health costs generated by COPD.<sup>2</sup> Understanding the variables related to hospital admission for exacerbation could decrease mortality, increase survival rates, improve quality of life, and reduce health expenditure.

On average, patients with COPD experience 4 episodes of exacerbation/y. Indeed, exacerbation is one of the main causes of hospital admission and mortality in COPD patients.<sup>1</sup> Up to 10% of exacerbation episodes require hospital admission. Moreover, exacerbation episodes accelerate the decline of pulmonary function,<sup>3</sup> which results in less physical activity, a decrease in quality of life,<sup>4</sup> and an increase in mortality.<sup>5</sup>

---

Dr Montserrat-Capdevila is affiliated with the Biomedical Research Institute (IRB) of Lleida, the Public Health Agency of Catalonia, Health Department, and the Catalan Institute of Health (ICS), Catalonia, Spain. Dr Godoy is affiliated with the Public Health Agency of Catalonia, Health Department, IRB of Lleida, and the Faculty of Medicine, University of Lleida, Catalonia, Spain. Dr Marsal is affiliated with the Lleida Research Support Unit, Primary Care Research Institute (IDIAP) Jordi Gol, Universitat Autònoma of Barcelona, and the Cardiovascular Department, Epidemiology Unit, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Catalonia, Spain. Dr Barbé is affiliated with the University Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Catalonia, Spain, the Respiratory Diseases Group, IRB of Lleida, Catalonia, Spain, and the Biomedical Research Centre/Respiratory Diseases Network (CIBERES), Madrid, Spain. The authors have disclosed no conflicts of interest.

---

Correspondence: Josep Montserrat-Capdevila MD, c/ Alcalde Rovira Roure 2, 25006-Lleida, Catalonia, Spain. E-mail: jmontser@alumni.unav.es.

DOI: 10.4187/respcare.04005

Exacerbations in COPD are considered mild when only a change in bronchodilator treatment is required, moderate when antibiotics and/or oral steroids are prescribed, and severe when the patient requires hospital admission.<sup>6</sup> Screening for factors associated with severe exacerbation is crucial to prevent severe episodes and thus decrease admission rates.

Previous studies have identified risk factors of hospital admission for COPD exacerbation<sup>7-12</sup>: a decrease in FEV<sub>1</sub>; anxiety and depression; duration of disease; nutritional status; sex; age; socioeconomic level; comorbidities; quality of life; and, finally and most significantly, a previous admission for exacerbation.<sup>7-10</sup> More recently, biomarkers of inflammation have been considered important predictive factors of exacerbation (C-reactive protein, fibrinogen, leukocyte, eosinophil, and lymphocyte count; leukotrienes [B<sub>4</sub>, IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$ ]; procalcitonin; endothelin; and adrenomedullin).<sup>11</sup>

Factors such as the characteristics of a population, the prevalence of risk factors, and aspects of the health system can result in geographical variation in the incidence of hospital admissions for exacerbation.<sup>13</sup> As a consequence, variables associated with hospital admission for exacerbation should be investigated in different settings to produce predictive models that detect patients at risk. A model for patients with COPD in primary care that identifies patients at high risk of hospital admission validated in different populations and settings would contribute to the design of preventive and management strategies aimed at lowering admission rates. The aim of this study was to determine predictive factors of hospital admission for exacerbation in a cohort of primary care patients with COPD.

## Methods

A retrospective cohort study with 2,501 subjects diagnosed with COPD from 7 primary care centers of the Lleida Health Region (catchment population 172,950) was undertaken. Only primary care centers assigned to the referral hospitals University Hospital Arnau de Vilanova and Hospital Santa Maria de Lleida were included to guarantee a comprehensive register of patients admitted for exacerbation. Participants were subjects >40 y old with a diagnosis of COPD in 2010 in the primary care electronic medical records. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria were followed for the diagnosis of COPD: a post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC <0.7 in the stable phase of the disease. For a subject to be included in the study, the electronic medical records had to also contain the result of spirometry from the 2 y before the start of the study.

The dependent variable was hospital admission for severe exacerbation of COPD obtained from the hospital

## QUICK LOOK

### Current knowledge

Severe COPD exacerbations decrease survival rates and quality of life and increase health costs and use of health resources. Hospital admission accounts for >70% of the direct health costs generated by COPD. On average, patients with COPD experience 4 exacerbations/y. Up to 10% of exacerbation episodes require hospital admission. Understanding the variables related to hospital admission for exacerbation could decrease mortality, increase survival rates, improve quality of life, and reduce health expenditure.

### What this paper contributes to our knowledge

In this 3-y retrospective cohort study of the risk of hospital admission in COPD subjects, a model predicted which subjects would require hospitalization. Predictive values for hospital admission were: age, sex, previous exacerbations, number of visits to the primary care center, comorbidities, smoking, severity (GOLD stage), and influenza immunization. Preventive measures and modification of treatment in these patients could be targeted in an attempt to lower admission rates and health costs and improve survival and quality of life.

discharge minimum data set of any of the referral hospitals. Exacerbation of COPD was defined as an increase in dyspnea and/or in the amount and purulence of sputum.<sup>14</sup> In accordance with American Thoracic Society guidelines, patients were admitted when no sufficient response to primary care treatment was obtained. The number of exacerbations that required hospital admission between November 2010 and October 2013 was computed for each subject.

The study included the following data: age, sex, spirometry results (FEV<sub>1</sub>/FVC, FVC, and FEV<sub>1</sub>), comorbidities (heart failure, ischemic heart disease, diabetes, chronic kidney failure, atrial fibrillation, and anemia), history of smoking, 23-valent pneumococcal and influenza immunizations for the 2009/2010 season, years since COPD was diagnosed, number of visits to the health center and number of exacerbations during 2009, and COPD severity according to the GOLD guidelines. Data sources were the primary care electronic medical records and the hospital discharge minimum data set. This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Primary Care Research Institute (IDIAP) Jordi Gol of Barcelona (P14/025).



# PREDICTIVE MODEL OF HOSPITAL ADMISSION FOR COPD EXACERBATION

Table 1. Characteristics of the Cohort at the Beginning of the Study (2010) and Hospital Admissions During the 3-y Follow-up

	All	Hospital Admission		<i>P</i>
		No ( <i>n</i> = 1,689)	Yes ( <i>n</i> = 812)	
Age, y (SD)	68.4 (11.6)	66.6 (11.9)	72.0 (10.2)	.001
COPD history, y (SD)	3.6 (4.3)	3.3 (4.0)	4.1 (4.7)	.001
Visits to primary care (2009), <i>n</i> (SD)	24.6 (18.3)	21.97 (16.3)	30.1 (20.7)	.001
Females, <i>n</i> (%)	626 (25.0)	462 (27.4)	164 (20.2)	.001
23-valent pneumococcal immunization, <i>n</i> (%)	1,762 (70.5)	1,110 (65.7)	652 (80.3)	.001
Influenza immunization (2009/2010 season), <i>n</i> (%)	1786 (71.4)	1,128 (66.8)	658 (81.0)	.001
COPD exacerbation in year before start of study (2009), <i>n</i> (%)	506 (20.2)	262 (15.6)	244 (30.1)	.001
Comorbidities*, <i>n</i> (SD)	0.43 (0.70)	0.35 (0.60)	0.6 (0.80)	.001
Smoking, <i>n</i> (%)	844 (33.8)	594 (35.2)	250 (30.8)	.01
COPD severity (GOLD), <i>n</i> (%)				.001
Mild	1,271 (50.8)	941 (55.7)	330 (40.6)	
Moderate	883 (35.3)	578 (34.2)	305 (37.6)	
Severe	236 (9.4)	118 (7)	118 (14.5)	
Very severe	111 (4.4)	52 (3.1)	59 (7.3)	

\*Comorbidities include: ischemic heart disease, heart failure, diabetes, anemia, atrial fibrillation, and chronic kidney failure.  
GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

## Statistical Analysis

A descriptive analysis of the data was carried out. Continuous variables were described using the mean and SD, and categorical variables were described with the absolute and relative frequencies.

Hypothesis testing to evaluate the association of independent variables with the event of interest (hospital admission for COPD exacerbation) was performed using the chi-square test for categorical variables and Student *t* test or Mann-Whitney *U* test for continuous variables. The crude odds ratio (OR) was calculated for each independent variable included in the model.

The score included all variables associated with the outcome with *P* < .2. The risk score was adjusted for the 3-y period with a logistic regression analysis using automatic (forward and backward) variable selection algorithms. Selected variables were included in the model if the *P* value of the effect was < .1. The characteristics of the calibration were evaluated by the Hosmer-Lemeshow test, and the discriminatory power was evaluated using the C statistic of the area under the curve.

Statistical interaction and quadratic effects were tested for all quantitative variables. Statistical significance was considered to be *P* < .05. All analyses were performed using the statistical package SPSS 15.0.

## Results

A total of 2,501 subjects with COPD were included in the study. Mean age at the start of the study was 68.4 y

(SD = 11.6), and 3 of 4 subjects were men. Severity of disease (GOLD) was mild in 50.8% of subjects, moderate in 35.3%, severe in 9.4%, and very severe in 4.4%. The year before the start of the study, 1 of 5 subjects had been admitted at least once for exacerbation, and the average number of visits to the physician or nurse in primary care was 25. With regard to immunizations, 70.5% had received the 23-valent pneumococcal vaccine, and 71.4% had received the influenza vaccine during the 2009/2010 season (season before the start of the study).

Table 1 shows the descriptive variables of the cohort at the start of the study. A high percentage of subjects had attended the primary care center during the year before the start of the study, and a high prevalence of comorbidities was recorded (heart failure, ischemic heart disease, diabetes, chronic kidney failure, atrial fibrillation, and anemia). During the 3-y follow-up, 32.5% of the cohort subjects required admission. Subjects with a higher grade of severity (GOLD) had higher rates of admission. With regard to the 23-valent pneumococcal and influenza immunizations (2009 season), subjects with a more severe grade of disease (GOLD) had higher rates of immunization (*P* = .001) (Table 2). A correlation between immunization and severity was found. Subjects with more severe disease had a higher risk of admission, and more of them had been immunized. Smoking also increased the risk of admission (Table 3).

The multivariate analysis (Table 3) found a significant association between the following factors and risk of hospital admission for COPD exacerbation: age 51–60 y (adjusted OR = 1.67, 95% CI: 1.01–2.75), 61–70 y (adjusted OR = 1.70,

# PREDICTIVE MODEL OF HOSPITAL ADMISSION FOR COPD EXACERBATION

Table 2. Hospital Admission in Relation to Immunization and COPD Severity (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

	Mild ( <i>n</i> = 1,271)	Moderate ( <i>n</i> = 883)	Severe ( <i>n</i> = 236)	Very Severe ( <i>n</i> = 111)	Total ( <i>N</i> = 2,501)	<i>P</i>
23-valent pneumococcal immunization, <i>n</i> (%)	866 (68.1)	628 (71.1)	185 (78.4)	83 (74.8)	1,762 (70.5)	.002
Influenza immunization (2009/2010 season), <i>n</i> (%)	880 (69.2)	636 (72.0)	183 (77.5)	87 (78.4)	1,786 (71.4)	.002
Hospital admission for COPD exacerbation (2010–2013), <i>n</i> (%)	330 (26)	305 (34.5)	118 (50.0)	59 (53.2)	812 (32.5)	.001

Table 3. Predictive Factors of Hospital Admission for COPD Exacerbation After a 3-y Follow-up

	Hospital admission		<i>P</i>
	Crude OR (CI)	Adjusted OR (CI)	
Age (reference: ≤50 y)			.002
51–60 y	2.40 (1.49–3.86)	1.67 (1.01–2.75)	.046
61–70 y	3.26 (2.09–5.11)	1.70 (1.01–2.88)	.046
71–80 y	5.06 (3.25–7.88)	2.17 (1.24–3.79)	.006
>80 y	6.71 (4.26–10.57)	2.78 (1.56–4.95)	.001
Sex (female)	0.67 (0.55–0.82)	0.71 (0.57–0.88)	.002
COPD in year before study (2009)	2.34 (1.92–2.86)	1.94 (1.56–2.41)	.001
Smoking	0.82 (0.69–0.98)	1.30 (1.04–1.61)	.02
COPD severity (GOLD) (reference: mild)			.001
Moderate	1.50 (1.25–1.81)	1.39 (1.14–1.70)	.001
Severe	2.85 (2.15–3.79)	4.00 (2.32–6.89)	.001
Very severe	3.24 (2.18–4.79)	4.56 (2.47–8.42)	.001
Influenza immunization (2009/2010 season)	2.12 (1.74–2.60)		
INT: influenza immunization (2009/2010 season) + COPD severity (GOLD) (severe and very severe)	NA	0.54 (0.30–0.96)	.036
INT: Smoking + age (mean y)	NA	1.03 (1.01–1.05)	.008
	1.61 (1.44–1.81)	1.26 (1.11–1.43)	.001
No. of visits (2009) (reference: ≤25)			.12
25–50	2.19 (1.82–2.64)	1.78 (1.44–2.19)	.001
>50	3.43 (2.51–4.68)	2.21 (1.56–3.13)	.001
Hosmer-Lemeshow test		10.54	.23
ROC curve		0.72 (0.70–0.74)	.001

OR = odds ratio

GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

INT = interaction

NA = not applicable

ROC = receiving operator characteristic

95% CI: 1.01–2.88), 71–80 y (adjusted OR = 2.17, 95% CI: 1.24–3.79), or >80 y (adjusted OR = 2.78, 95% CI: 1.56–4.95) in relation to the reference category (ie, age ≤50 y); sex (female: adjusted OR = 0.71, 95% CI: 0.57–0.88); previous exacerbations (adjusted OR = 1.94, 95% CI: 1.56–2.41); smoking (adjusted OR = 1.30, 95% CI: 1.04–1.61); severity (GOLD) moderate (adjusted OR = 1.39, 95% CI: 1.14–1.70), severe (adjusted OR = 4.00, 95% CI: 2.32–6.89), or very severe (adjusted OR = 4.56, 95% CI: 2.47–8.42) in relation to the reference category (ie, mild severity grade); comorbidities (adjusted OR = 1.26, 95% CI: 1.11–1.43); number of visits to the primary care center of 25–50 (adjusted OR = 1.78, 95% CI: 1.44–2.19) or >50 visits (adjusted OR = 2.21, 95% CI: 1.56–3.13) in relation to the reference

category (≤25 visits); and influenza immunization for severe and very severe COPD (adjusted OR = 0.54, 95% CI: 0.30–0.96). All of these variables had a statistically significant association with hospital admission for COPD exacerbation with a discriminatory power of 0.72. Figure 1 shows the discriminatory power and calibration of the model.

Table 4 shows the predictive model of the risk of hospital admission for COPD exacerbation, which includes 8 items with a score between 0 and 6. Female sex and influenza immunization (season 2009/2010) in very severe COPD subjects are protective factors. The scores for each item are as follows: age (51–60 y = 2 points; 61–70 y = 2 points; 71–80 y = 3 points; >80 y = 4 points); sex (female) = –2 points; history of COPD exacerbation = 3 points; smok-

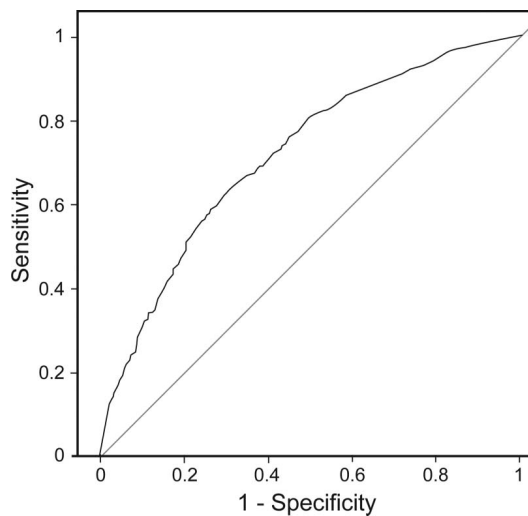


Fig. 1. Hospital admission receiver operating characteristic curve for exacerbations in COPD subjects.

Table 4. Predictive Model of Hospital Admission by COPD Exacerbation

	Score
Age (reference: ≤50 y)	
51–60 y	2
61–70 y	2
71–80 y	3
>80 y	4
Sex (female)	–2
History of COPD exacerbation	3
Smoking	1
COPD severity (GOLD) (reference: mild)	
Moderate	1
Severe	6
Very severe	7
Severe or very severe (GOLD) + influenza immunization (2009/2010 season)	–3
Smoking + function age*	1
Comorbidities†	1
No. of visits year prior to the study (reference: ≤ 25)	
26–50	3
>50	3

PROB =  $\exp[-2.35 + (\text{score} + 1) \cdot \theta] / [1 + \exp[-2.35 + (\text{score} + 1) \cdot \theta]]$ .

\*Function age:  $(\text{age [y]} - 68) / 10$ .

†Comorbidities include ischemic heart disease, heart failure, diabetes, anemia, atrial fibrillation, and chronic kidney failure.

ing = 1 point; COPD severity (GOLD) (moderate = 1 point; severe = 6 points; very severe = 7 points); severe or very severe (GOLD) + influenza immunization = –3; smoking + function age = 1 point; comorbidities = 1 point; and number of visits during the previous year (26–50 visits = 3 points; >50 visits = 3 points). For instance, for a 78-y-old male subject with severe COPD (GOLD index) who visited 30 times during the previous year, the total score is 14 points:

age = 3 points; sex = 0 points; history of COPD exacerbation = 0 points; smoking = 1 point; COPD severity = 6 points; COPD severity + vaccine = 0 points; smoking + function age = 1 point; comorbidities = 0 points; number of visits = 3 points. In this case, the probability predicted by the model and that predicted using the score are closely correlated (Pearson correlation = 0.99). In our tool, a score of <5 indicates a predicted probability of <20%, a score between 5 and 15 indicates a predicted probability of 20–80%, and finally, a score of >15 indicates a predicted probability of >80%.

## Discussion

In this study, we produced a model to predict the risk of hospital admission due to exacerbation in subjects with COPD to be used specifically during primary care visits. Subjects admitted to a hospital for COPD exacerbation were more frequently male and older, their grade of disease severity was higher (GOLD), they had experienced more exacerbation episodes during the year before the start of the study, and they had more frequently visited the primary care center, probably as a consequence of the higher prevalence of comorbidities in this group. The rate of admission in older subjects was higher due to the decline of pulmonary function with time and the cumulative effect of risk factors such as smoking. Indeed, older subjects with a history of smoking had higher admission rates than non-smokers. This study confirms the protective effect of influenza immunization to prevent hospital admission for COPD exacerbations. This predictive model can be easily implemented during primary care and specialist visits to screen patients at high risk of hospital admission.

Age and sex of participants were similar to those in other studies.<sup>15,16</sup> The study population was old and mainly male, probably because smoking started late in women in our setting.<sup>16</sup> The predictive factors of hospital admission in our study, such as old age,<sup>16</sup> history of smoking,<sup>17,18</sup> comorbidities,<sup>18,19</sup> severity of disease (GOLD),<sup>7</sup> and previous admissions for exacerbation,<sup>20</sup> have already been described.

Comorbidities are an important predictive factor of hospital admission. Different studies have found an average number of 1.5–4.4 comorbidities in subjects with COPD.<sup>18,19</sup> Cardiovascular disease is the most common and also the most frequent cause of hospital admission and mortality in COPD patients.<sup>21,22</sup> The predictive model of Miravittles et al<sup>23</sup> included comorbidities together with severity as risk factors of hospital admission for exacerbation. In this study, we quantified comorbidities indirectly through the number of visits to the primary care center during the year before the start of the study. The number of visits was found to be an independent risk factor for hospital admission, as described previously.<sup>22</sup>

Severity of COPD is considered an independent predictive factor for hospital admission.<sup>24</sup> Hospital admissions are caused by a significant decline in pulmonary function, usually a combination of a decrease in FEV<sub>1</sub> and infections by more aggressive bacteria.<sup>25</sup>

As reported previously,<sup>5,26</sup> a history of prior exacerbation(s) doubles the risk of admission. It is possible that patients admitted have a more severe form of disease even when pulmonary function as measured by the FEV<sub>1</sub> is similar to that of patients who do not experience exacerbations.

Similarly to previous reports, this 8-variable model highlights the role of old age, smoking, severity of disease (GOLD), higher use of health services, and history of COPD exacerbation.<sup>16,18-20</sup> The model also takes into account the protective effect of influenza immunization in subjects with more severe forms of disease and the lower admission rates in women.

Some authors from the United States, such as Rowe et al<sup>27</sup> and Tsai et al,<sup>28</sup> reported higher admission rates (49.3 and 62%, respectively) than we did. The differences observed are most likely attributable to our cohort originating from primary care, where the average severity of the disease is lower.

This study has some limitations: The data have been obtained from the primary care electronic clinical records and from hospital discharge records, where variables such as smoking and immunizations can be underreported. The study included subjects with a spirometry result from the 2 y before the start of the study to ensure that all subjects were correctly diagnosed. Patients with COPD that did not have a spirometry result were excluded. However, these patients probably had mild COPD. Also, subjects were considered immunized against influenza or pneumococcal disease only when the immunization was registered in the primary care electronic medical records. When patients are immunized in private clinics, this might not be adequately recorded. In consequence, the effects of smoking and the protective effect of the influenza and 23-valent pneumococcal immunization might be underestimated. In addition, only admissions to the 2 referral hospitals (University Hospital Arnau de Vilanova and Hospital Santa Maria de Lleida) were computed. Although most patients would be admitted to these public hospitals, we cannot rule out admission to private clinics. The decisions by physicians to determine whether the patient should be admitted or treated in the community were assumed to be adequate. The effect of influenza immunization might be underestimated, since we only considered immunization in the 2009/2010 season. However, once they have received the influenza vaccine, patients tend to be immunized every year,<sup>29</sup> and thus those immunized during the 2009/2010 season were probably also immunized during the following seasons.

This study contributes information on variables associated with hospital admission for exacerbation in a cohort of primary care subjects diagnosed with COPD. It is important to underscore that primary care is the first port of call for most of these patients when their condition worsens, and therefore a model aimed at primary care might greatly impact admission rates. The model includes variables that are easy to collect (age, sex, exacerbations during the previous year, influenza immunization, comorbidities, and smoking), and thus it can be used in primary care visits to screen those subjects with COPD at higher risk of admission with the aim of reducing exacerbation rates and associated health costs.

## Conclusions

The study was able to create a model to predict COPD exacerbation and admission rates in a specific cohort of subjects from primary care. The model includes factors that have been described in the past as being important for prediction of COPD exacerbations. The use of this model in everyday clinical practice could detect patients with COPD at high risk of hospital admission. Further prospective studies in different cohorts of subjects with COPD are needed for external validation of this predictive model.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank Drs Xavier Cabré and Luís Martín, clinical quality and patient safety coordinators of the Hospitals Arnau de Vilanova and Santa Maria de Lleida. We also thank the Primary Care Research Institute (IDIAP) Jordi Gol for translation of the manuscript into English.

## REFERENCES

1. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Serra PC. Multidimensional impact of COPD exacerbations. *Arch Bronconeumol* 2010;46(Suppl 11):12-19.
2. Mannino DM, Higuichi K, Yu TC, Zhou H, Li Y, Tian H, Suh K. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease by presence of comorbidities. *Chest* 2015;148(1):138-150.
3. Donaldson GC, Seemungal TR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847-852.
4. Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Longitudinal change in quality of life following hospitalisation for acute exacerbations of COPD. *BMJ Open Respir Res* 2015;2(1):e000069.
5. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(11):925-931.
6. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(4):347-365.
7. García-Aymerich J, Farrero E, Féliz MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58(2):100-105.

8. Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, Quintana S, Rodríguez Carballeira M, Heredia JL, Garau J. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006;73(3):311-317.
9. Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, Quint J. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open* 2014;4(12):e006171.
10. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations. 1: epidemiology. *Thorax* 2006;61(2):164-168.
11. Sapely E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax* 2006;61(3):250-258.
12. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363(12):1128-1138.
13. Otero González I, Blanco Aparicio M, Montero Martínez C, Valiño López P, Vereá Hernando H. The epidemiology of COPD and asthma exacerbations in a general hospital. *Arch Bronconeumol* 2002;38(6):256-262.
14. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.
15. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124(2):459-467.
16. de Melo MN, Ernst P, Suissa S. Inhaled corticosteroids and the risk of a first exacerbation in COPD patients. *Eur Respir J* 2004;23(5):692-697.
17. Abu Hassan H, Abd Aziz N, Hassan Y, Hassan HF. Does the duration of smoking cessation have an impact on hospital admission and health-related quality of life amongst COPD patients? *Int J Chron Obs Pulmon Dis* 2014;9:493-498. doi: 10.2147/COPD.S56637.
18. García-Sanz MT, Pol-Balado C, Abellás C, Cánive-Gómez JC, Antón-Sanmartín D, González-Barcala FJ. Factors associated with hospital admission in patients reaching the emergency department with COPD exacerbation. *Multidiscip Respir Med* 2012;7(1):6.
19. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;346(13):988-994.
20. Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong IW, Leung WS, Lai CK. Re-admission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* 2004;59(12):1020-1025.
21. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65(11):956-962.
22. Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007;131(1):20-28.
23. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis: the EOLO study group. *Respiration* 2000;67(5):495-501.
24. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61(10):849-853.
25. García-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011;66(7):585-590.
26. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, Garau J. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002;121(5):1441-1448.
27. Rowe BH, Villa-Roel C, Guttman A, Ross S, Mackey D, Sivilotti ML, et al. Predictors of hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in canadian emergency departments. *Acad Emerg Med* 2009;16(4):316-324.
28. Tsai CL, Clark S, Cydulka RK, Rowe BH, Camargo CA. Factors associated with hospital admission among emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Acad Emerg Med* 2007;14(1):6-14.
29. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Cruz I, Solanes M. [Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospital admission due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32(2):70-75.

**ARTICLE 3:** Factores asociados a la mortalidad global en los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Aten Primaria. 2015. (Manuscript publicat).

*Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé F. Factores asociados a recibir la vacunación antigripal en profesionales de atención primaria. Gac Sanit. 2015 Sep-Oct;29(5):383-6. doi: 10.1016/j.gaceta.2015.02.004.*





## ORIGINAL

# Factores asociados a la mortalidad global en los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica



Josep Montserrat-Capdevila<sup>a,b,c,\*</sup>, Pere Godoy<sup>a,b,d</sup>,  
Josep Ramon Marsal<sup>e,f,g</sup> y Ferran Barbé-Illa<sup>a,h,g,i</sup>

<sup>a</sup> Institut de Recerca Biomèdica (IRB) Lleida, Lleida, España

<sup>b</sup> Departament de Salut, Agència de Salut Pública de Catalunya, Lleida, España

<sup>c</sup> CAP Mollerussa, Institut Català de la Salut (ICS), Mollerussa, España

<sup>d</sup> Facultat de Medicina, Universitat de Lleida, Lleida, España

<sup>e</sup> Unitat de Suport a la Recerca Lleida, Lleida, España

<sup>f</sup> Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>g</sup> Unitat d'Epidemiologia del Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>h</sup> Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

<sup>i</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

Recibido el 30 de julio de 2014; aceptado el 10 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 13 de marzo de 2015

## PALABRAS CLAVE

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;  
Factores de Riesgo;  
Mortalidad

## Resumen

**Objetivo:** Identificar los factores predictores de mortalidad en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

**Diseño:** Estudio de cohortes retrospectivos.

**Emplazamiento:** Atención Primaria de Lleida, España.

**Participantes:** Se incluyó a los 2.501 pacientes mayores de 40 años diagnosticados de EPOC seguidos en Atención Primaria y con al menos una espirometría compatible con EPOC en los 24 meses previos al inicio del estudio (2010).

**Mediciones principales:** La variable dependiente fue la mortalidad global en el periodo 01/11/2010-31/10/2013 (por todas las causas) y las independientes: parámetros espirométricos, gravedad (GOLD) y variables clínicas. Se analizó su asociación con la mortalidad mediante el cálculo de las odds ratio ajustadas mediante un modelo de regresión logística no condicional.

**Resultados:** La edad media  $\pm$  desviación estándar de los 2.501 pacientes al inicio del estudio fue de  $68,4 \pm 11,6$  años. El 75,0% eran varones. El 50,8% presentaba un nivel de gravedad leve, seguido por el moderado (35,3%), grave (9,4%) y muy grave (4,4%). La mortalidad a los 3 años fue del 12,55%. Los factores asociados a la mortalidad en la EPOC fueron: edad, género masculino, exacerbaciones previas, comorbilidad asociada, tabaquismo, gravedad (GOLD) y no haber recibido la vacunación antigripal estacional, con un área bajo la curva ROC de 0,76.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmontser@alumni.unav.es](mailto:jmontser@alumni.unav.es) (J. Montserrat-Capdevila).

**Conclusiones:** La aplicación de estas variables, fáciles y factibles de recoger en la práctica clínica, permitiría identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad y que podrían beneficiarse de estrategias preventivas/terapéuticas para conseguir aumentar la supervivencia. © 2014 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease;  
Risk Factors;  
Mortality

## Risk factors for mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease

### Abstract

**Objective:** To identify risk factors of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Design:** A retrospective cohort study.

**Location:** Primary care setting in Lleida, Spain.

**Participants:** 2.501 patients older than 40 years with at least a spirometry in the 24 months prior to the beginning of the study were followed for 3 years.

**Main measurements:** The dependent variable was the overall mortality in the period 11/01/2010–10/31/2013; and the independents: spirometric parameters, severity (GOLD) and clinical variables. Their association with mortality was analyzed by calculating the adjusted odds ratio using a non-conditional logistic regression model.

**Results:** The average age of 2.501 patients at the beginning of the study was 68.4 years (SD = 11.6). 75.0% were males. 50.8% had a mild severity COPD, followed by moderate (35.3%), severe (9.4%) and very severe (4.4%). Mortality rate for the all period was 12.55%. The variables of the predictive model were: age, male sex, previous exacerbations, number of visits to primary care, comorbidity, smoking, severity of COPD (GOLD) and not receiving influenza vaccination, with an area under the ROC curve of 0.76.

**Conclusions:** This model, easy and quick to apply, would identify those patients at increased risk of mortality and who could benefit from preventive strategies to improve their survival.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Actualmente, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa la cuarta causa de muerte en el mundo y se estima que en el año 2020 ocupará el tercer lugar<sup>1</sup>. La tasa de mortalidad es superior a la de la población general, puesto que los pacientes con EPOC suelen tener mayor comorbilidad cardiovascular asociada<sup>2</sup>.

Los pacientes con EPOC mueren por la propia enfermedad, fundamentalmente por agudización de la misma, por cáncer de pulmón o por otras causas relacionadas<sup>3-5</sup>. Sin embargo, para evitar la variabilidad en el registro de las causas específicas de muerte, la mayoría de los estudios utilizan la mortalidad global como variable dependiente porque la mayoría de las causas de muerte son debidas a la EPOC<sup>6</sup>.

La EPOC es una enfermedad multifactorial en la que influyen diferentes factores. La mortalidad se ha relacionado con su gravedad, siendo considerado durante mucho tiempo el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) como el predictor más importante de mortalidad<sup>7</sup>. Sin embargo, la gravedad de la enfermedad, medida a través del FEV<sub>1</sub>, no discrimina bien entre un paciente en fase estable o agudizada y más aún en los estadios más avanzados<sup>8</sup>. Es por ello que se ha propuesto la investigación de nuevos factores asociados a la mortalidad en estos pacientes. Se ha constatado que la presencia de comorbilidades<sup>9</sup>, las exacerbaciones previas<sup>10</sup>, el aumento de marcadores

inflamatorios<sup>11</sup> y la limitación en la capacidad de ejercicio son manifestaciones de progresión de la patología que se asocian a una peor supervivencia.

La combinación de algunos de estos factores<sup>12</sup> han demostrado ser incluso mejores predictores de supervivencia que la clasificación clásica de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) que solo tiene en cuenta el FEV<sub>1</sub>. Se han publicado diferentes modelos predictores de mortalidad, destacando el índice BODE<sup>12</sup>, que incluye la masa corporal (índice de masa corporal), el grado de obstrucción, la disnea y la capacidad de ejercicio. La medición de esta última variable hace que resulte complejo aplicar el modelo en la consulta de Atención Primaria, por lo que se necesitarían otros modelos formados por variables fáciles y rápidas de recoger. También hay que tener en cuenta las características intrínsecas de las poblaciones, la diferente prevalencia de sus factores de riesgo, así como las características de cada sistema sanitario que explicarían por qué modelos predictores diseñados por diferentes autores en relación con la mortalidad no hayan sido coincidentes<sup>3</sup>. La mayoría de los estudios concluyen que se debe seguir investigando factores propios de cada zona geográfica que se asocien a la mortalidad global de la EPOC y que permitan detectar a aquellos pacientes tributarios de intervenciones para mejorar su pronóstico<sup>13,14</sup>.

El estudio pretende determinar los factores asociados a la mortalidad por todas las causas en los pacientes con EPOC



en una cohorte de enfermos seleccionados de consultas de Atención Primaria de la provincia de Lleida (España).

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivas en el que se incluyó a 2.501 pacientes de 7 Áreas Básicas de Salud de la provincia de Lleida, cuya zona de influencia tiene una población de 286.767 habitantes, y con 2 hospitales de referencia (Hospital Universitario Arnau de Vilanova y Hospital Santa María de Lleida).

Se incluyó en el estudio a los pacientes mayores de 40 años, en cuya historia clínica informatizada (e-CAP) constaba el año 2010 el diagnóstico de EPOC realizado mediante los criterios de la normativa GOLD<sup>15</sup> ( $FEV_1/FVC$  posbroncodilatación  $< 0,7$ ), en fase estable de la enfermedad y que tenían realizada una espirometría en los 2 años previos al inicio del estudio.

La variable dependiente fue la mortalidad por todas las causas entre noviembre del 2010 y octubre del 2013, definida a partir del registro de la e-CAP. La exacerbación se definió como un aumento de la disnea, de la producción de esputo o de su purulencia y que requiere de tratamiento farmacológico<sup>16</sup>.

Al inicio del estudio, para cada paciente, se registraron las siguientes variables independientes: edad, sexo, parámetros espirométricos ( $FEV_1/CVF$ , FVC,  $FEV_1$ ), registro de enfermedades concomitantes (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, fibrilación auricular, anemia), hábito tabáquico, registros de las vacunaciones antineumocócica 23-V y antigripal (campana 2009/2010), años de evolución de la enfermedad, número de visitas al ambulatorio en 2009 (año previo al inicio del estudio), número de exacerbaciones durante el año previo al inicio del estudio, y gravedad de la EPOC (según las directrices de la GOLD). Las fuentes de información fueron la e-CAP y los informes de alta hospitalaria.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol de Barcelona (registro P14/022).

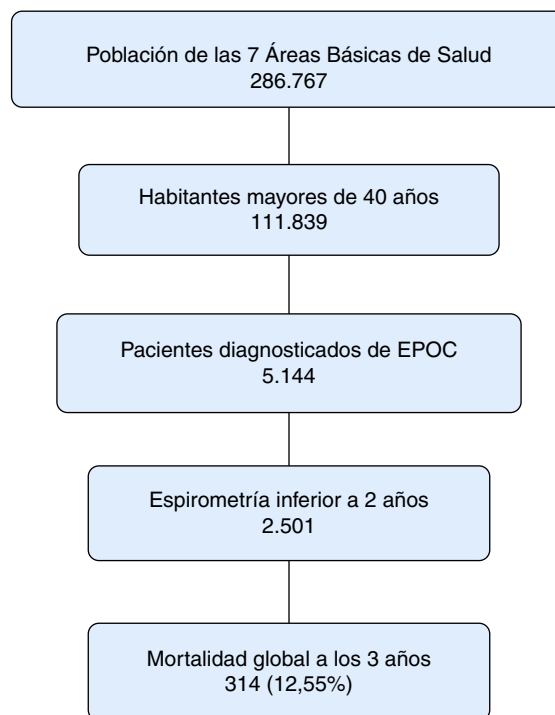
## Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las variables continuas se caracterizaron con la media  $\pm$  desviación típica, y las categóricas mediante frecuencias absolutas y relativas.

Se estudió la asociación con el evento de interés (mortalidad por cualquier causa) a partir de los contrastes de la  $\chi^2$  al cuadrado en el caso de variables categóricas y la prueba de la  $t$  de Student o  $U$  de Mann-Whitney para continuas, según la hipótesis de normalidad. Además se calculó la odds ratio (OR) cruda de cada uno de los posibles factores candidatos a entrar en el modelo. Se consideraron las variables con una asociación inferior a un  $p$ -valor  $< 0,2$  candidatas a entrar en el score. Se ajustó el score de riesgo a 3 años mediante un modelo de regresión logística a partir de los algoritmos de selección automática de variables (hacia delante y hacia atrás). Una vez seleccionadas las variables candidatas se ajustó nuevamente el modelo probando

aquellos factores que quedaron en la zona límite del  $p$ -valor  $< 0,1$ . Se estudiaron las características de calibración a partir del contraste de Hosmer & Lemeshow y el poder de discriminación (estadístico  $c$  del AUC).

Se probaron los efectos cuadráticos de las variables numéricas y las posibles interacciones. Se consideró un efecto como significativo si alcanzó un  $p$ -valor  $< 0,05$ . Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS15.0 y R, fijando la significación estadística al 0,05.



**Esquema general del estudio:** Estudio sobre los factores asociados a la mortalidad global en población mayor de 40 años diagnosticada de EPOC en seguimiento por Atención Primaria de 7 Áreas Básicas de Salud de la provincia de Lleida (Agramunt, Bellpuig, Cervera, Les Borges Blanques, Lleida, Pla d'Urgell y Tàrraga).

## Resultados

Se incluyó a 2.501 pacientes con el diagnóstico de EPOC en 7 Áreas Básicas de Salud de la provincia de Lleida. La edad media  $\pm$  desviación estándar de la cohorte al inicio del estudio fue de  $68,4 \pm 11,6$  años y la mayoría de enfermos (75,0%) eran varones. En cuanto a la gravedad de la enfermedad (GOLD), un 50,8% de los pacientes al inicio del estudio presentaban un nivel de gravedad leve, un 35,3% moderado, un 9,4% grave y un 4,4% muy grave. Uno de cada 5 pacientes había presentado al menos una agudización de la enfermedad el año previo al inicio del estudio. Durante el mismo periodo habían sido visitados, de media, 25 veces (visitas médicas y/o de enfermería) en el Centro de Atención Primaria. El 70,5% había recibido la vacuna antineumocócica 23-V y el 71,4% la antigripal en la campana 2009/2010.

En la [tabla 1](#) se muestran las características de los pacientes al inicio del estudio y también las asociadas a la mortalidad global a los 3 años. Los pacientes que fallecieron

**Tabla 1** Factores de riesgo de mortalidad global a los 3 años en la cohorte de pacientes con EPOC

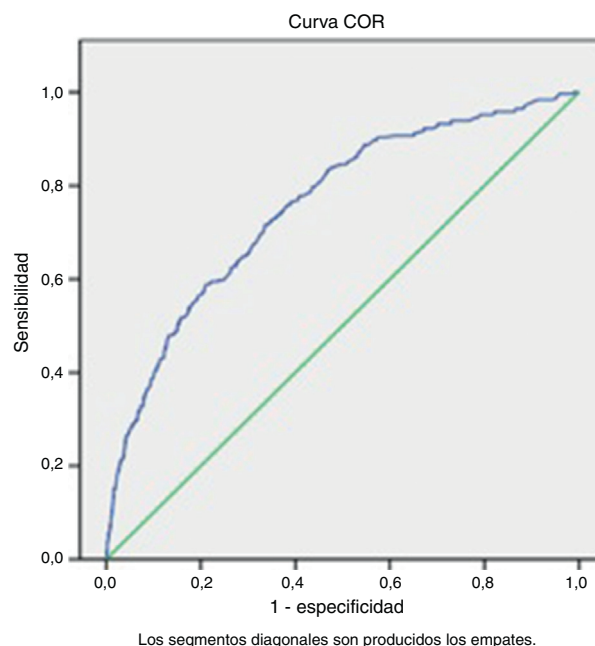
	Defunción			Total
	No (n = 2.187)	Sí (n = 314)	p	
Edad (años)	67,4(11,5)	75,4 (10,3)	< 0,001	68,4(11,6)
Años del diagnóstico	3,4 (4,2)	4,3 (4,8)	< 0,001	3,5 (4,3)
Número de visitas (2009)	23,5 (17,4)	32,7 (21,9)	< 0,001	24,6 (18,3)
Género (mujer)	572 (26,1%)	54 (17,2%)	< 0,001	626 (25,0%)
Vacunación antineumocócica 23-V	1505 (68,8%)	257 (81,8%)	< 0,001	1762 (70,4%)
Vacunación antigripal (campana 2009/2010)	1537 (70,3%)	249 (79,3%)	< 0,001	1786 (71,4%)
Exacerbaciones previas (2009)	417 (19,1%)	89 (28,3%)	< 0,001	506 (20,2%)
Número de enfermedades concomitantes (comorbilidad) <sup>a</sup>	0,4 (0,7)	0,8 (1,0)	< 0,001	0,4 (0,7)
Hábito tabáquico (fumadores)	746 (34,1%)	98 (31,2%)	0,56	844 (33,7%)
Grado severidad (GOLD)			< 0,001	
Leve	1156 (52,9%)	115 (36,6%)		1271 (50,8%)
Moderado	757 (34,6%)	126 (40,1%)		883 (35,3%)
Grave	186 (8,5%)	50 (15,9%)		236 (9,4%)
Muy grave	88 (4,0%)	23 (7,3%)		111 (4,4%)

<sup>a</sup> Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, anemia, fibrilación auricular y enfermedad renal crónica.

eran de mayor edad, habían sido visitados más veces en su Centro de Atención Primaria durante el año previo al inicio del estudio y presentaban mayor comorbilidad cardiovascular asociada (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, fibrilación auricular, insuficiencia renal crónica y anemia). Además, habían tenido más agudizaciones de la enfermedad durante el año previo a entrar en el estudio.

El 12,55% de los pacientes fallecieron en el transcurso de los 3 años de seguimiento. Los pacientes de mayor gravedad (según criterios GOLD) presentaron mayores tasas de mortalidad (tabla 2). Así, la mortalidad para los pacientes con EPOC leve fue del 9,05%, con EPOC moderado del 14,27%, con EPOC severo del 21,19% y con EPOC muy severo del 20,72%. Por otro lado, a mayor gravedad de la EPOC, mejores coberturas de las vacunaciones antineumocócica 23-V y antigripal ( $p < 0,001$ ) (tabla 2).

En el análisis multivariante (tabla 3) resultaron estadísticamente asociados a la mortalidad global en la EPOC los siguientes factores: edad (de 51 a 60 años [ $ORa = 1,61$ ], de 61 a 70 años [ $ORa = 2,24$ ], de 71 a 80 años [ $ORa = 5,14$ ], mayores de 80 años [ $ORa = 11,16$ ] respecto a la categoría de referencia que es la edad igual o inferior a 50 años), género (femenino:  $ORa = 0,66$ ), exacerbaciones previas ( $ORa = 1,37$ ), hábito tabáquico ( $ORa = 1,75$ ), gravedad (GOLD) (grado moderado [ $ORa = 1,46$ ]; grado grave [ $ORa = 2,26$ ]; grado muy grave [ $ORa = 2,17$ ] respecto a la categoría de referencia que es el grado leve), comorbilidad asociada ( $ORa = 1,48$ ), número de visitas durante el año previo al Centro de Atención Primaria (de 25 a 50 visitas [ $ORa = 1,52$ ]; más de 50 visitas [ $ORa = 2,3$ ] respecto a la categoría de referencia ( $\leq 25$  visitas)). Estas variables se asociaron significativamente a la mortalidad global a los 3 años, con un poder de discriminación de 0,76 (fig. 1).

**Figura 1** Curva ROC de mortalidad por todas las causas a los 3 años de seguimiento para la EPOC.

## Discusión

Los pacientes con EPOC que fallecieron durante los 3 años de seguimiento, además de ser de mayor edad y más frecuentemente varones, además presentaban un nivel de gravedad de la enfermedad avanzado, habían presentado más agudizaciones y habían sido visitados más veces en su centro de salud el año previo, probablemente porque presentaban, a

**Tabla 2** Las vacunaciones antigripal y antineumocócica 23-V en función de la gravedad de la enfermedad y la mortalidad global según los estadios de severidad de la EPOC

	Leve (n = 1.271)	Moderado (n = 883)	Severo (n = 236)	Muy severo (n = 111)	Total (n = 2.501)	p
Vacunación antineumocócica 23-V	866 (68,1%)	628 (71,1%)	185 (78,4%)	83 (74,8%)	1.762 (70,4%)	0,002
Vacunación antigripal (campana 2009/2010)	880 (69,2%)	636 (72,0%)	183 (77,5%)	87 (78,4%)	1.786 (71,4%)	0,002
Mortalidad global	115	126	50	23	314	< 0,001

su vez, mayor comorbilidad asociada. En este trabajo también se corrobora que la vacunación antigripal es una medida de prevención primaria efectiva. En el presente estudio consigue reducir un 33% el riesgo de mortalidad a los 3 años.

Algunos de los factores asociados a la mortalidad global a 3 años también han sido descritos por otros autores. El hábito tabáquico se ha asociado a una franca disminución de la esperanza de vida de estos enfermos<sup>17</sup>, así como la comorbilidad asociada<sup>18</sup>. Una mayor gravedad se ha asociado a un mayor riesgo de muerte<sup>5,7,13</sup> y destaca la exacerbación previa de la enfermedad como otro factor fácil de identificar y que asocia a un aumento de muerte, dato evidenciado ya por otros autores<sup>19</sup>.

Diferentes autores han elaborado modelos predictores a partir de variables asociadas a la mortalidad. Moreno et al.<sup>4</sup> diseñaron un modelo predictor de mortalidad en el que formaba parte la edad, así como la gravedad y las exacerbaciones previas, siendo este último el factor más frecuente. Celli et al.<sup>12</sup> idearon el índice BODE, que incluía la edad y el grado de obstrucción. El modelo ADO<sup>20</sup>, publicado posteriormente (edad, disnea y obstrucción bronquial) contemplaba 3 variables, 2 de las cuales son factores asociados a la mortalidad hallados en nuestro estudio. En la revisión reciente de Puhan et al.<sup>20</sup> han valorado la calibración de los modelos predictores BODE y ADO, concluyéndose que la capacidad de discriminación es bastante baja, siendo necesaria la recalibración de los 2 modelos en otras cohortes, con lo que sugieren que

**Tabla 3** Factores asociados a la mortalidad a los 3 años para la EPOC

	Defunción		p
	OR <sub>c</sub>	OR <sub>a</sub>	
<i>Edad (Ref. ≤ 50 años)</i>			< 0,001
51-60 años	1,66 (0,73-3,75)	1,61 (0,68-3,85)	0,282
61-70 años	2,05 (0,95-4,39)	2,24 (0,98-5,13)	0,056
71-80 años	4,80 (2,30-10,00)	5,14 (2,26-11,68)	< 0,001
> 80 años	10,03 (4,81-20,91)	11,16 (4,82-25,83)	< 0,001
<i>Género (mujer)</i>	0,59 (0,43-0,80)	0,66 (0,48-0,93)	0,016
<i>Exacerbaciones durante el año previo al inicio del estudio (2009)</i>	1,68 (1,28-2,19)	1,37 (1,02-1,84)	0,039
<i>Hábito tabáquico (fumadores)</i>	0,88 (0,68-1,13)	1,75 (1,28-2,39)	< 0,001
<i>Gravedad EPOC (GOLD) (Ref. estadio I (leve))</i>			< 0,001
Moderado	1,67 (1,28-2,19)	1,46 (1,1-1,95)	0,009
Grave	2,7 (1,87-3,9)	2,26 (1,52-3,37)	< 0,001
Muy grave	2,63 (1,6-4,32)	2,17 (1,27-3,72)	0,005
<i>Vacunación antigripal (campana 2009/2010)</i>	1,86 (1,62-2,14)	0,67 (0,47-0,94)	0,022
<i>Número de enfermedades concomitantes (comorbilidad asociada)<sup>a</sup></i>	1,86 (1,62-2,14)	1,48 (1,26-1,73)	< 0,001
<i>Número de visitas médicas/de enfermería durante el año previo al inicio del estudio (2009) (Ref. ≤ 25 visitas)</i>			< 0,001
25-50 visitas	1,94 (1,49-2,52)	1,52 (1,14-2,04)	0,005
> 50 visitas	3,94 (2,74-5,68)	2,3 (1,52-3,49)	< 0,001
<i>Hosmer &amp; Lemeshow</i>		12,00	0,151
<i>Curva ROC</i>		0,76 (0,73-0,79)	< 0,001

ORa: odds ratio ajustada; ORc: odds ratio cruda.

<sup>a</sup> Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, anemia, fibrilación auricular y enfermedad renal crónica.

predictores importantes todavía no han sido incluidos en estos 2 modelos<sup>21,22</sup>. En este sentido, mientras que el índice ADO está formado por 3 predictores y el índice BODE por 4, en nuestro estudio hemos determinado 8, por lo que la calibración del modelo en otras cohortes podría ser un buen predictor del riesgo de mortalidad en los enfermos con EPOC.

Además de estos 2 modelos predictores de mortalidad global para la EPOC, han sido publicados otros que recogen variables comunes a las determinadas en nuestro estudio. Así el BODEx<sup>23</sup> y el e-BODE<sup>23</sup> recogen el grado de obstrucción y las exacerbaciones previas; en el mBODE<sup>24</sup> la obstrucción; en el COPD Prognostic Index<sup>25</sup>, el género, la edad, el grado de obstrucción y las exacerbaciones previas; en el DOREMI BOX<sup>26</sup>, la obstrucción y las exacerbaciones previas, y en el HADO<sup>27</sup> y en el PILE<sup>28</sup>, el grado de obstrucción.

Dijk et al.<sup>6</sup> realizaron una revisión de los 15 modelos predictores para la EPOC publicados hasta 2010, después de revisar 7.028 artículos. Los predictores repetidos con mayor frecuencia en los modelos son el grado de obstrucción (GOLD) y la exacerbación previa. Las 2 variables también han resultado ser factores asociados a la mortalidad en nuestro estudio. La revisión de Van Dijk et al. concluyó que los predictores más fuertemente asociados a la mortalidad en estos pacientes con EPOC son el grado de obstrucción (FEV<sub>1</sub>), la edad y la disnea. En nuestro estudio, el factor más fuertemente asociado ha sido la edad, concretamente en los mayores de 80 años el riesgo de muerte aumenta 11 veces, seguido por la gravedad (GOLD), que para estadios avanzados (grave y muy grave) aumenta más del doble.

La mortalidad global a los 3 años en los enfermos con EPOC objetivada en este trabajo es inferior a la determinada en otras series de pacientes para la misma enfermedad y que según el periodo de seguimiento oscilan entre el 30 y el 48%<sup>3,5,29</sup>. Así, Domingo-Salvany et al.<sup>29</sup> hallaron una mortalidad del 33% a los 6 años de seguimiento; Solanes et al.<sup>3</sup>, del 47% (7 años), y Martínez et al.<sup>5</sup>, del 47,9% (4 años). La menor mortalidad objetivada en nuestro estudio podría explicarse porque los pacientes incluidos en el estudio provenían de las consultas de Atención Primaria, donde se sigue a una mayor proporción de pacientes con EPOC de gravedad leve o moderada.

El estudio presenta algunas limitaciones. Algunas de las muertes registradas podrían estar relacionadas con patologías no asociadas a la EPOC; sin embargo, la mayoría de los estudios utilizan como variable resultado la mortalidad global<sup>6</sup>, la cual se considera que capta la mayoría de las muertes debidas a la EPOC. La información se ha obtenido a partir de la historia clínica informatizada de Atención Primaria y de los informes de alta hospitalaria, pudiendo existir infrarregistro de algunas variables, como el hábito tabáquico y las vacunaciones antigripal y antineumocócica 23-V. Se incluyó en el estudio a los pacientes en cuyas historias clínicas informatizadas constaba el diagnóstico de EPOC el año 2010 y tenían hecha una espirometría en los 24 meses anteriores al inicio del estudio, hecho que permite asegurar que todos los pacientes incluidos presentaban la enfermedad, aunque seguramente existe un porcentaje de pacientes con EPOC que sin espirometría que no fueron incluidos. Igualmente, podrían haberse clasificado erróneamente a pacientes vacunados en el sector privado no registrados

adecuadamente. Estos errores podrían infraestimar el riesgo del tabaco y la protección de la vacuna antigripal y antineumocócica 23-V.

Este trabajo aporta información sobre la mortalidad global para la EPOC en una cohorte de pacientes seleccionados de consultas de Atención Primaria de una Región Sanitaria de España. Los factores asociados a la mortalidad global en esos enfermos podría tener una interesante aplicación práctica en la consulta de Atención Primaria, puesto que a partir de información fácil y rápida de obtener referida a edad, sexo, exacerbaciones el año anterior, vacunación antigripal, gravedad EPOC, comorbilidad y hábito tabáquico, permitiría detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad, pudiéndose adoptar medidas concretas para aumentar su supervivencia. En este sentido, también se recomienda completar los estudios de supervivencia con otros que miden la calidad de vida y que, por tanto, confirmen que los posibles años de mejora de la supervivencia son de una calidad apreciada por los pacientes. Finalmente, aunque el presente estudio aporta factores fuertemente asociados a la mortalidad global para la EPOC, se deberían realizar estudios de validación externa en otras cohortes de pacientes diagnosticados de esta patología.

Finalmente, podemos concluir que la utilización de las variables asociadas a la mortalidad en el paciente con EPOC objetivadas en este estudio podría permitir evaluar de forma más precisa el riesgo de mortalidad en los pacientes con EPOC. Todas las variables son fáciles y factibles de recoger en Atención Primaria y posibilitarían mejorar la asistencia individualizada de estos enfermos y ajustar el tratamiento atendiendo al riesgo de mortalidad global, incidiendo seguramente de manera positiva en la supervivencia de estos enfermos.

## Lo conocido sobre el tema

- Han sido descritos diferentes factores asociados a la mortalidad global en los pacientes con EPOC. Sin embargo, hay factores clásicos que han sido reemplazados, recientemente, por otros, aunque se requiere todavía de mayor evidencia científica y en diferentes zonas geográficas (por sus características intrínsecas) que corrobore su asociación con la mortalidad global en los pacientes con EPOC.

## Qué aporta este estudio

- La edad, el género varón, la gravedad de la enfermedad, el número de agudizaciones y el de visitas en el centro de salud el año previo son variables asociadas a la mortalidad en pacientes con EPOC.
- La utilización de estas variables, fáciles y factibles de recoger en Atención Primaria, podría permitir evaluar de forma más precisa el riesgo de mortalidad en los pacientes con EPOC.



## Financiación

Los autores declaran que para la realización del trabajo no se ha obtenido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

## Bibliografía

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256–76.
2. Dankner R, Goldbourt U, Boyko V, Reicher-Reiss H. Predictors of cardiac and noncardiac mortality among 14,697 patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2003;91:121–7.
3. Solanes I, Casan P, Sangenis M, Calaf N, Giraldo BGR. Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:445–9.
4. Moreno A, Montón C, Belmonte Y, Gallego M, Pomares X, Real J. Causes of death and risk factors for mortality in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:181–6.
5. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1326–34.
6. Dijk WD, Bemt Lv, Haak-Rongen Sv, Bischoff E, Weel Cv, Veen JC, et al. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. *Respir Res*. 2011;12:151.
7. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:14–20.
8. Franciosi LG, Page CP, Celli BR, Cazzola M, Walker MJ, Danhof M, et al. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2006;7:74.
9. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124:459–67.
10. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations.1: Epidemiology. *Thorax*. 2006;61:164–8.
11. De Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J*. 2006;27:902–7.
12. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005–12.
13. Solanes Garcia I, Casan Clarà P. Causes of death and prediction of mortality in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:343–6.
14. Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: Application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ*. 2009;338:b606.
15. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532–55.
16. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196–204.
17. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003;362:847–52.
18. Cervera MP, Damiá A de D, Fábregas ML, Gutiérrez FJB, Torrego LC. [Precipitating factors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients with frequent exacerbations]. *Rev Clin Esp*. 2010(7):323–331.
19. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925–31.
20. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: The updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374:704–11.
21. Janssen KJM, Moons KGM, Kalkman CJ, Grobbee DE, Vergouwe Y. Updating methods improved the performance of a clinical prediction model in new patients. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:76–86.
22. Steyerberg EW, Borsboom GJJM, van Houwelingen HC, Eijkemans MJC, Habbema JDF. Validation and updating of predictive logistic regression models: A study on sample size and shrinkage. *Stat Med*. 2004;23:2567–86.
23. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692–9.
24. Cardoso F, Tufanin AT, Colucci M, Nascimento O, Jardim JR. Replacement of the 6-min walk test with maximal oxygen consumption in the BODE Index applied to patients with COPD: An equivalency study. *Chest*. 2007;132:477–82.
25. Briggs A, Spencer M, Wang H, Mannino D, Sin DD. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2008;168:71–9.
26. Kostianev SS, Hodgev VA, Iluchev DH. Multidimensional system for assessment of COPD patients. Comparison with BODE index. *Folia Med (Plovdiv)*. 2008;50:29–38.
27. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Capelastegui A. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM*. 2006;99:751–9.
28. Mehrotra N, Freire AX, Bauer DC, Harris TB, Newman AB, Kritchevsky SB, et al. Predictors of mortality in elderly subjects with obstructive airway disease: The PILE score. *Ann Epidemiol*. 2010;20:223–32.
29. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:680–5.

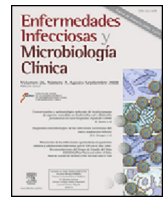
**ARTICLE 4:** Efectividad de la vacunación antigripal para evitar el ingreso hospitalario por agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. (Manuscript publicat).

*Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Cruz I, Solanes M. Efectividad de la vacunación antigripal para evitar el ingreso hospitalario por agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(2):70-5. doi: 10.1016/j.eimc.2013.02.009.*



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



Original

## Efectividad de la vacunación antigripal para evitar el ingreso hospitalario por agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Josep Montserrat-Capdevila<sup>a,\*</sup>, Pere Godoy<sup>b</sup>, Josep-Ramon Marsal<sup>c,d</sup>, Inés Cruz<sup>c</sup> y Mònica Solanes<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Área Básica de Salud del Pla d'Urgell, CAP Mollerussa, Institut Català de la Salut, Mollerussa, Lleida, España

<sup>b</sup> Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, Facultat de Medicina, Universitat de Lleida, CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Lleida, España

<sup>c</sup> Unitat de Suport a la Recerca Lleida-Pirineus, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Institut Català de la Salut, Lleida, España

<sup>d</sup> Unidad de Epidemiología, Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Direcció del Servicio de Atención Primaria, Institut Català de la Salut, Lleida, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 2 de diciembre de 2012

Aceptado el 17 de febrero de 2013

On-line el 11 de abril de 2013

#### Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Vacunación antigripal

Prevención primaria

### R E S U M E N

**Introducción:** El objetivo principal fue determinar la efectividad de la vacunación antigripal para evitar la hospitalización por agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Como objetivos secundarios se estimó la prevalencia de vacunación y sus factores asociados.

**Métodos:** Se realizó un estudio de cohortes retrospectivas que incluyó a los 1.323 pacientes diagnosticados de EPOC del Área Básica de Salud del Pla d'Urgell (Lleida) y se clasificaron en 2 cohortes: cohorte 1, pacientes vacunados contra la gripe estacional (campana 2011/2012), y cohorte 2, no vacunados. Se cuantificaron los pacientes que requirieron ingreso hospitalario por exacerbación de la enfermedad entre el 1 de diciembre de 2011 y el 15 de marzo de 2012. Para cada paciente se registró información sobre las variables de interés. Se efectuó un análisis univariado y multivariado. La efectividad de la vacunación se calculó con la fórmula:  $E = (1 - OR) \times 100$ . La OR y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) se determinaron a través de modelos de regresión logística multivariante.

**Resultados:** El 55,3% habían sido vacunados. Los pacientes vacunados eran de mayor edad y presentaban mayor comorbilidad asociada. A la vez, estos ingresaron menos (3,0% versus 8,9%,  $p < 0,001$ ). Las efectividades cruda y ajustada de la vacunación antigripal fueron del 68,4% (IC 95%: 47,5–81,0) y del 90,8 (IC 95%: 96,8–88,2), respectivamente.

**Conclusión:** La vacunación antigripal es efectiva para evitar el ingreso por agudización. Sin embargo, la cobertura vacunal no es la deseada. Los programas para incrementar la tasa de vacunación en esta población reducirían el número de ingresos por agudización.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospital admission due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease

Influenza vaccines

Primary prevention

**Introduction:** The main objective was to determine the effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalization due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). One secondary objective was to estimate the prevalence of vaccination, and to describe the factors that were associated with being vaccinated.

**Methods:** A retrospective cohort study was conducted that included 1,323 patients diagnosed with COPD in the Health Centre of the Pla d'Urgell (Lleida, Spain). They were classified into two cohorts: cohort 1, patients vaccinated against seasonal influenza (campaign 2011/12), and cohort 2, non-vaccinated. The number of patients in both cohorts requiring hospital admission for exacerbation of the disease between the 12/01/2011 and the 03/15/2012 was quantified. Information about the variables of interest was recorded for each patient. A univariate and multivariate analysis was performed. The effectiveness of vaccination was calculated with the formula:  $E = (1 - OR) \times 100$ . The ORs and their 95% confidence interval (95%CI) were determined by multivariate logistic regression models.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmontser@alumni.unav.es](mailto:jmontser@alumni.unav.es) (J. Montserrat-Capdevila).

**Results:** Just over half (55.3%) of the patients had been vaccinated. Vaccinated patients were older and had more associated comorbidity. At the same time, they were less hospitalized (3.0% versus 8.9%;  $P = .001$ ). The crude and adjusted effectiveness of influenza vaccination in this population subgroup was 68.4% (95%CI: 47.5–81.0) and 90.8 (95%CI: 96.8–88.2), respectively.

**Conclusion:** Influenza vaccination is effective in preventing hospitalization due to acute exacerbations in COPD patients. However, immunization coverage is not as high as desired. Designing programs to increase the rate of vaccination in this population would reduce the number of hospital admissions for COPD exacerbation.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en el mundo. Es la cuarta causa de mortalidad y se estima que el año 2020 ocupará el tercer lugar<sup>1</sup>. En Estados Unidos, unos 24 millones de personas están diagnosticadas de EPOC (en España, 1,3 millones)<sup>2</sup>, aunque es considerada una enfermedad infradiagnosticada<sup>3</sup>. El *Epidemiological Study of COPD in Spain* (EPI-SCAN) calculó en España una prevalencia de EPOC del 10,2%. Previamente, el Estudio Epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC) había determinado una prevalencia del 9,1%<sup>4</sup>. Los pacientes con EPOC suelen tener de media entre una y 4 agudizaciones cada año, y esta suele ser la causa más frecuente de mortalidad y la primera causa de ingreso hospitalario por enfermedad respiratoria en este subgrupo poblacional<sup>5</sup>. Los problemas relacionados con la EPOC representan del 10 al 12% de las consultas en atención primaria y el 10% del total de ingresos hospitalarios<sup>6</sup>. Por lo tanto, estos pacientes generan un coste económico considerable<sup>7</sup>. Estas razones justifican que la EPOC sea considerada un problema de salud pública de primera magnitud<sup>8</sup>.

La vacunación antigripal es considerada la medida de prevención primaria más eficaz para prevenir la agudización de la EPOC<sup>9</sup>, y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Atlanta la recomiendan a todos los pacientes con enfermedades crónicas<sup>10</sup>. En algunos estudios la vacunación antigripal se ha asociado a la disminución del número de ingresos hospitalarios por agudización de la enfermedad<sup>11–13</sup>. El 80% de la mortalidad en estos pacientes se atribuye directamente a complicaciones de la gripe. Sin embargo, en Estados Unidos siguen sin vacunarse entre el 40 y el 50% de las personas de alto riesgo<sup>14</sup>, y en el Reino Unido, el 52%. En España, la tasa de vacunación tampoco es la deseada<sup>15</sup>. La vacunación antigripal reduce la mortalidad en un 41% en los individuos de alto riesgo. Sin embargo, las tasas de vacunación en pacientes de riesgo, como los que padecen EPOC, son muy heterogéneas, por lo que hay estudios que concluyen que todavía son necesarios más trabajos para tratar de determinar la efectividad de la vacunación en diferentes áreas geográficas y en distintos subgrupos de pacientes. Igualmente, la prevalencia de EPOC varía según las series en función de la zona de estudio<sup>16</sup>. El objetivo principal del presente trabajo fue determinar la efectividad de la vacunación antigripal para evitar la hospitalización por EPOC agudizada en los pacientes del área geográfica del Pla d'Urgell (Lleida). Los objetivos secundarios fueron estudiar los factores asociados a vacunarse, los factores relacionados con el ingreso hospitalario por agudización de la enfermedad y estimar la prevalencia de vacunación antigripal en este subgrupo de pacientes.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivas en un área básica de salud con una zona de influencia de 35.000 habitantes.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EPOC registrados en la historia clínica informatizada (e-CAP), resultando un total de 1.323 pacientes. Los pacientes en estudio fueron

clasificados en 2 cohortes según si habían recibido o no la vacunación antigripal en la campaña 2011/2012 (del 3 de octubre al 30 de noviembre). Así, el grupo 1 incluyó a los pacientes con EPOC vacunados, y el grupo 2, a los pacientes no vacunados. En un segundo tiempo para cada cohorte se cuantificaron los pacientes que habían requerido ingreso hospitalario por agudización de la EPOC en nuestro hospital de referencia (Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida) entre el 1 de diciembre de 2011 y el 15 de marzo de 2012, periodo de actividad gripal en nuestro medio. Se consideró como paciente con EPOC agudizada que requiriera hospitalización a aquel que estuvo ingresado al menos un día y que en el informe de alta constaba la EPOC agudizada como diagnóstico principal.

## Variables a estudio

Para cada paciente se obtuvo información a través del e-CAP sobre datos epidemiológicos y demográficos; antropométricos (peso, talla, índice de masa corporal [IMC], perímetro cintura); hábito tabáquico; datos espirométricos ( $FEV_1$ , FVC,  $FEV_1/FVC$ ); gravedad de la EPOC (leve/desconocido [ $FEV_1 \leq 80\%$ ,  $FEV_1/FVC < 0,7$  o sin ningún registro espirométrico], moderado [ $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ ,  $FEV_1/FVC < 0,7$ ], grave [ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ ,  $FEV_1/FVC < 0,7$ ] y muy grave [ $FEV_1 < 30\%$  o  $FEV_1 < 50\%$  más insuficiencia respiratoria,  $FEV_1/FVC < 0,7$ ]); comorbilidad asociada (hipertensión arterial [HTA], dislipidemia [DLP], diabetes mellitus tipo 2 [DM], síndrome metabólico [SM], insuficiencia cardíaca [IC], cardiopatía isquémica [CI], insuficiencia renal crónica [IRC], cirrosis); antecedentes personales de neoplasia (de órgano sólido y hematológica). También si habían recibido la vacunación antigripal en las campañas anteriores (2010/2011 y 2009/2010). En los pacientes ingresados se cuantificaron los días de ingreso, y también si habían requerido ingreso hospitalario en la unidad de vigilancia intensiva (UVI), así como parámetros analíticos en urgencias (leucocitos y PCR). Para el diagnóstico de SM se utilizaron las definiciones de la *National Cholesterol Education Program-Adult Panel Treatment* (NCEP ATP3) 2005 y la de la *International Diabetes Federation* (IDF) 2006.

## Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico comparativo de las variables señaladas entre ambos grupos. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, y para las variables cuantitativas, la *t* de Student o la prueba no paramétrica de Mann-Whitney si era necesario. Las variables cuantitativas se expresaron en forma de media y desviación típica. Se consideró que existían diferencias significativas si el valor de *p* era inferior a 0,05. La efectividad de la vacunación antigripal se calculó con la fórmula siguiente: Efectividad =  $(1 - OR) \times 100$ , siendo OR la odds ratio. La OR se estimó a través de modelos de regresión logística en la cual la variable dependiente era el ingreso hospitalario por exacerbación de la EPOC y la independiente haber recibido la vacunación antigripal. El modelo se ajustó a partir de la probabilidad de recibir el tratamiento (*propensity score*) y la variable exposición. Los variables que se incluyeron en el *propensity score* fueron:



**Tabla 1**  
Análisis descriptivo de las variables de estudio en función de haber recibido o no la vacunación antigripal durante la campaña 2011/2012

Variable	Cohorte 1 (vacunados) (n = 731), n (%)	Cohorte 2 (no vacunados) (n = 592), n (%)	p
<b>Datos de filiación y demográficos</b>			
Sexo femenino	254 (34,8%)	234 (39,5%)	0,073
Edad <sup>a</sup>	75,6 (11,7)	57,1 (18,2)	0,001
<b>Hábito tabáquico</b>			
Sí	64 (8,8%)	150 (25,3%)	< 0,001
No	667 (91,2%)	442 (74,7%)	
<b>Datos antropométricos</b>			
Peso (kg) <sup>a</sup>	76,7 (15)	78,6 (16,5)	0,142
Talla (cm) <sup>a</sup>	162,7 (9,1)	165,5 (9,5)	0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	28,1 (6,7)	27,5 (8,2)	0,351
PC (cm) <sup>a</sup>	103,9 (11)	104,1 (11,9)	0,767
<b>Datos espirométricos</b>			
FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup>	62,27 (26,7)	66,1 (27,3)	0,014
FVC <sup>a</sup>	40,58 (28,9)	42,81 (30)	0,392
FEV <sub>1</sub> /FVC <sup>a</sup>	75,85 (21,8)	79,48 (24)	0,005
<b>Grado de severidad de la EPOC</b>			
Desconocido	329 (45%)	338 (57,1%)	< 0,001
I-Leve	256 (35%)	176 (29,7%)	
II-Moderada	68 (9,3%)	40 (6,8%)	
III-Grave	42 (5,7%)	20 (3,4%)	
IV-Muy grave	36 (4,9%)	18 (3%)	
<b>Comorbilidad asociada</b>			
HTA	509 (69,6%)	248 (41,9%)	0,001
DLP	370 (50,6%)	239 (40,4%)	0,001
DM	192 (26,2%)	101 (17,1%)	0,001
SM	68 (32,9%)	31 (34,4%)	0,789
IC	80 (10,9%)	20 (3,4%)	0,001
CI	74 (10,1%)	28 (4,7%)	0,001
IRC	158 (21,7%)	50 (4,7%)	0,001
Cirrosis	4 (0,56%)	4 (0,7%)	0,764
<b>Vacunación antigripal</b>			
Campaña 2011-2012	731 (100%)	592 (0%)	<0,001
Campaña 2010-2011	642 (87,8%)	75 (12,7%)	
Campaña 2009-2010	649 (88,8%)	142 (23,9%)	
Hospitalización por EPOC agudizada	22 (3,01%)	53 (8,95%)	

CI: cardiopatía isquémica; DLP: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FEV<sub>1</sub>/FVC: ratio entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo y la capacidad vital forzada; FVC: capacidad vital forzada; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; IMC: índice de masa corporal; IRC: insuficiencia renal crónica; PC: perímetro cintura; SM: síndrome metabólico

<sup>a</sup> Media (DE).

edad, sexo, grado de severidad de la EPOC, HTA, DLP, DM, IC, CI, IRC, tabaquismo, haber recibido alguna vez la vacunación antigripal (anterior a 2011). Se presentaron tanto la OR cruda como ajustada, en todos los análisis se asumió un error alfa de 0,05 y se utilizó el programa estadístico SPSS.

El protocolo del presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Instituto de Investigación en Atención Primaria (IDIAP) Jordi Gol.

## Resultados

La muestra incluyó a los 1.323 pacientes diagnosticados de EPOC del área geográfica del Pla d'Urgell (Lleida), de los cuales 488 (36,9%) eran mujeres, y la edad media fue de 67,3 años (DE = 17,5). La mayoría de los pacientes presentaban un grado leve de EPOC (pacientes con una prueba de función respiratoria con patrón leve o sin ningún registro espirométrico en la historia clínica), el 22,1% eran diabéticos, el 57,2%, hipertensos, el 46,0%, dislipidémicos, el 33,3% estaban diagnosticados de SM, el 7,6% presentaban IC, el 7,7%, CI, el 15,7%, IRC, y el 0,6%, cirrosis.

Los pacientes que fueron vacunados contra la gripe estacional (n = 731) (cohorte 1) eran de mayor edad (75,6 años versus 57,1 años), de forma significativa, respecto a los no vacunados (n = 592) (cohorte 2). Se observaron diferencias en cuanto al sexo (34,8% de mujeres versus 39,5%, respectivamente), pero no fueron estadísticamente significativas. Los pacientes de la cohorte de

vacunados presentaban un porcentaje inferior de fumadores respecto los no vacunados (8,8% versus 25,3%, p < 0,001). Los pacientes de la cohorte 1 presentaban mayor comorbilidad asociada (DM, HTA, DLP, IC, CI, IRC). Entre los vacunados había un mayor número de pacientes que presentaban parámetros FEV<sub>1</sub>/FVC y FEV<sub>1</sub> inferiores. Se observó que los pacientes que habían sido vacunados contra la gripe estacional en la pasada campaña 2011/2012, habían sido vacunados con mayor frecuencia en las campañas previas (2010/2011 y 2009/2010). En total, de los 1.323 pacientes con EPOC ingresaron 75 (5,7%) (tabla 1). Se observaron diferencias significativas en cuanto a la hospitalización. Así, el 3,0% de los pacientes vacunados ingresaron por agudización de la EPOC frente al 8,9% en los no vacunados (tabla 1). Además, se observó que el riesgo de hospitalización aumentaba con la gravedad de la EPOC (tabla 2).

Las efectividades cruda y ajustada de la vacunación antigripal (campaña 2011/2012) para evitar el ingreso hospitalario por agudización de la EPOC en los pacientes del área geográfica del Pla d'Urgell fueron del 68,4 y del 90,8%, respectivamente (tabla 3). Las efectividades cruda y ajustada de la vacuna antigripal según el grado de gravedad de la EPOC se detallan en la tabla 4. Así, las efectividades cruda y ajustada de la vacunación antigripal en pacientes con EPOC leve fueron del 66,7 y del 91,7%, respectivamente, y para los pacientes con EPOC muy grave, del 84,7 y del 93,3%, respectivamente. La efectividad de la vacuna parece que aumenta con la gravedad de la EPOC, aunque el estudio carecía de la potencia estadística suficiente para dilucidar este aspecto.

**Tabla 2**

Riesgo de hospitalización por EPOC agudizada en pacientes con EPOC según la gravedad. Área Básica de Salud de Mollerussa (Lleida)

Gravedad de la EPOC	Hospitalización (EPOC agudizada), n (%)	OR <sub>c</sub> (IC 95%)	OR <sub>a</sub> (IC 95%)
I. Leve <sup>a</sup>	56/1.099 (5,1)	0,360 (0,156-0,834)	0,393 (0,169-0,913)
II. Moderada	7/108 (6,5)	0,465 (0,154-1,403)	0,476 (0,157-1,437)
III. Grave	5/62 (8,1)	0,589 (0,175-1,977)	0,581 (0,173-1,955)
IV. Muy grave	7/54 (13%)	1	1

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: intervalo de confianza; OR<sub>a</sub>: odds ratio «ajustada»; OR<sub>c</sub>: odds ratio «cruda».Riesgo de hospitalización ajustada por *propensity score*. Las variables que se incluyen en el *propensity score* son: edad, sexo, grado de severidad de la EPOC, hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica, tabaquismo, administración alguna vez de la vacunación antigripal (anterior a 2011).<sup>a</sup> Incluye a todos los pacientes con un grado de EPOC «leve» y los que no tienen ningún resultado espirométrico registrado en su historia clínica informatizada.**Tabla 3**

Pacientes hospitalizados en las cohortes de vacunados y no vacunados y efectividad cruda y ajustada de la vacuna antigripal para evitar la hospitalización. Área Básica de Salud de Mollerussa (Lleida)

Cohorte	Hospitalización (EPOC agudizada), n (%)	OR <sub>c</sub> (IC 95%)	Efectividad cruda (%) <sup>a</sup>	OR <sub>a</sub> (IC 95%)	Efectividad ajustada (%) <sup>a</sup>
<i>Vacunados</i>					
V. antigripal	22/731 (3,01)	0,316 (0,190-0,525)	68,4 (47,5-81)	0,092 (0,052-0,165)	90,8 (83,5-94,8)
<i>No vacunados</i>					
V. antigripal	53/592 (8,95)	1	1	1	1
<i>Discriminación</i>					
Curva ROC (AUC)		0,637 (0,575-0,700)		0,804 (0,750-0,857)	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: intervalo de confianza; OR<sub>a</sub>: odds ratio «ajustada»; OR<sub>c</sub>: odds ratio «cruda». ROC (AUC): *receiver operating characteristic (area under the curve)*, característica operativa del receptor (área bajo la curva).Riesgo de hospitalización ajustada por *propensity score*. Las variables que se incluyen en el *propensity score* son: edad, sexo, grado de severidad de la EPOC, hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica, tabaquismo, administración alguna vez de la vacunación antigripal (anterior a 2011).<sup>a</sup> Efectividad (E) = (1 - OR) × 100.

## Discusión

En este estudio se ha constatado que las efectividades cruda y ajustada de la vacunación antigripal (campana 2011/2012) en los pacientes con EPOC para evitar el ingreso hospitalario por exacerbación es notable (68,4 y 90,8%, respectivamente), pero la prevalencia de vacunación antigripal en estos pacientes (52,2%) se debe considerar insuficiente.

La efectividad ajustada de la vacuna antigripal observada en este estudio es superior a la media determinada en una revisión publicada en 2009<sup>17</sup>, en la que se revisaban un total de 257 estudios sobre efectividad de la vacunación para prevenir el ingreso por patología respiratoria aguda. La estimación global combinada del riesgo de hospitalización para personas con EPOC vacunadas fue del 0,74 respecto a los no vacunados (IC 95% 0,68-0,81) ( $p < 0,01$ )<sup>17</sup>. En el estudio de Sánchez et al.<sup>2</sup> la estimación de ingresos evitados por la vacunación fue del 59% (IC 95%: 22-79;  $p < 0,001$ ). Otros estudios<sup>18-23</sup> habían encontrado resultados que oscilaban entre el 30 y el 76%. Adicionalmente, una revisión Cochrane<sup>14</sup> del año 2006 concluyó que la vacunación antigripal era efectiva en población adulta pero que los niveles de efectividad dependían de la relación entre la cepa circulante y la vacuna utilizada. En esta revisión

también se comenta el estudio de Howells que estimó una efectividad de la vacuna para pacientes con EPOC del 87%, similar a la observada en este estudio.

Se debe señalar que la vacuna también mostró una notable efectividad para los diferentes grados de gravedad de EPOC, aunque en estos casos los resultados no fueron estadísticamente significativos debido a la menor potencia de las estimaciones. En este estudio la efectividad de la vacunación antigripal ha sido mayor en los pacientes con un patrón de EPOC más grave, hecho descrito también por otros autores. Así, Menon et al.<sup>11</sup> hallaron una efectividad de la vacuna de hasta el 75% en los pacientes con EPOC grave, siendo la eficacia general de la vacunación en estos pacientes del 67%, eficacia prácticamente igual a la eficacia cruda hallada en este estudio. El estudio de Wongsurakiat et al.<sup>23</sup> reveló que la vacuna es altamente efectiva (76%) en la prevención de la agudización de la enfermedad, siendo la efectividad de hasta el 85% en los pacientes con EPOC leve y grave. Un metaanálisis publicado recientemente, en que se seleccionaron 31 estudios de los 5.707 artículos publicados entre 1967 y 2011, concluyó que la vacuna ofrece una efectividad moderada con una protección heterogénea según la estación del año, aunque faltan más estudios con muestras de pacientes > 65 años<sup>24</sup>.

**Tabla 4**

Efectividad cruda y ajustada de la vacuna antigripal para evitar la hospitalización en pacientes con EPOC según la gravedad. Área Básica de Salud de Mollerussa (Lleida)

Gravedad de la EPOC	Hospitalización (EPOC agudizada), n (%)	OR <sub>c</sub> (IC 95%)	Efectividad cruda (%) <sup>a</sup>	OR <sub>a</sub> (IC95%)	Efectividad ajustada (%) <sup>a</sup>
I. Leve <sup>b</sup>	56/1.099 (5,1)	0,333 (0,184-0,603)	66,7 (39,7-81,6)	0,083 (0,042-0,163)	91,7 (83,7-95,8)
II. Moderada	7/108 (6,5)	0,212 (0,039-1,150)	78,8 (-15,0-96,1)	0,133 (0,021-0,844)	86,7 (15,6-97,9)
III. Grave	5/62 (8,1)	0,283 (0,043-1,851)	71,7 (-85,1-95,7)	0,305 (0,024-3,813)	69,5 (-281,3-97,6)
IV. Muy grave	7/54 (13%)	0,153 (0,026-0,889)	84,7 (11,1-97,4)	0,067 (0,009-0,505)	93,3 (49,5-99,1)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: intervalo de confianza; OR<sub>a</sub>: odds ratio «ajustada»; OR<sub>c</sub>: odds ratio «cruda».<sup>a</sup> Efectividad (E) = (1 - OR) × 100.<sup>b</sup> Incluye a todos los pacientes con un grado de EPOC «leve» y los que no tienen ningún resultado espirométrico registrado en su historia clínica informatizada. Riesgo de hospitalización ajustada por *propensity score*. Las variables que se incluyen en el *propensity score* son: edad, sexo, grado de severidad de la EPOC, hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica, tabaquismo, administración alguna vez de la vacunación antigripal (anterior a 2011).

La prevalencia de vacunación antigripal en diferentes series de pacientes con patología crónica oscila entre el 40 y el 60%<sup>10</sup>. En nuestro estudio fueron vacunados el 52,2% de los pacientes con EPOC del Pla d'Urgell. Algunos autores<sup>25</sup> han señalado que los pacientes con EPOC e IC suelen presentar mejores tasas de vacunación. En nuestro trabajo se ha observado que los pacientes con mayor comorbilidad asociada suelen vacunarse más, apreciación también descrita por otros autores<sup>26</sup>. Además, hay que tener en cuenta que únicamente el 18% de los pacientes vacunados lo solicitan directamente a su médico de atención primaria<sup>26</sup>. También se debe señalar que los pacientes fumadores se vacunan menos que los no fumadores, tal y como han señalado otros estudios<sup>27</sup>. El estudio presenta la ventaja de utilizar como variable dependiente (*outcome*) el ingreso hospitalario restringido a los meses de máxima actividad gripal en nuestro medio, y por tanto sería el periodo de mayor riesgo de ingreso por virus gripal en este grupo de pacientes, tal y como se ha constatado en otros estudios. Además, el grupo de comparación ha constado también enfermos de EPOC no vacunados, por lo que los valores de efectividad vacunal estimados pueden no ser comparables a otros estudios que utilizan otras variables dependientes y grupos de comparación (población general o pacientes de varios grupos de riesgo).

### Limitaciones

Se han incluido en el estudio todos los pacientes que tenían codificado el diagnóstico de EPOC en el e-CAP con el posible sesgo de selección por no incluir a pacientes no diagnosticados o no registrados de EPOC. Igualmente se consideró como paciente vacunado al paciente que tenía registrada la vacunación en su historia clínica informatizada, por lo que en podrían haberse clasificado erróneamente. Sin embargo, si estos errores no son diferenciales no deberían sesgar los resultados del estudio. Se cuantificaron los pacientes que habían sido ingresados en nuestro hospital de referencia sin tener en cuenta los que habían podido ingresar por EPOC agudizada en otro centro sanitario no público, aunque el Hospital Universitario Arnau de Vilanova capta a la mayoría de pacientes de nuestra área y es poco probable el ingreso en otros centros hospitalarios. Adicionalmente se consideró adecuado el criterio médico seguido a la hora de determinar qué pacientes con agudización de la EPOC requerían ingreso hospitalario y qué pacientes podían ser manejados ambulatoriamente.

El grupo de pacientes no fumadores estuvo compuesto por pacientes no fumadores actuales, por ex fumadores y por pacientes sin registro de este hábito. De todos modos, en caso de existir diferencias entre los 2 grupos todavía reforzaría más los resultados observados sobre esta variable.

La efectividad ajustada tan elevada de la vacunación antigripal (90,8%) podría estar ligeramente sobreestimada, puesto que estos pacientes vacunados contra la gripe es probable que estén más vacunados de la antineumocócica 23-V, y dado que el registro de esta vacuna es reciente, es un efecto que no se pudo controlar, aunque este y otros factores se han intentado corregir estimando las OR mediante la técnica del *propensity score*.

Hay que considerar que en el curso de la pasada campaña vacunal (2011-2012) hubo una concordancia (*matching*) limitada entre las cepas vacunales y las circulantes, y ello podría sugerir una sobreestimación de la efectividad<sup>28</sup>. Es cierto que se han publicado estudios observacionales sobre la efectividad de la vacunación antigripal que ofrecen resultados muy protectores con escasa plausibilidad, aunque algunos resultados pueden estar justificados por el tipo de variable dependiente utilizada (infección, hospitalización o muerte) y por los grupos de comparación (población general, pacientes mayores de 65 años o pacientes de grupos

de riesgo específico). En estos casos se tiende a sobreestimar los beneficios de la vacunación<sup>29-35</sup>.

### Conclusión

En conclusión, los resultados del presente estudio y la evidencia disponible señalan que la efectividad de la vacunación antigripal para evitar el ingreso por agudización de la EPOC es heterogénea y varía en función de las series, pero se constata que se asocia a una disminución notable del riesgo de ingreso hospitalario por exacerbación. La prevención de vacunación antigripal, aunque es una medida de prevención efectiva, no es la deseada en la población indicada. Los pacientes con mayor comorbilidad asociada (HTA, DLP, DM, IC, CI, IRC) suelen presentar una mejor tasa de vacunación; por el contrario, los pacientes fumadores se vacunan menos que los no fumadores. Por lo tanto, el desarrollo de programas para intentar incrementar la tasa de vacunación en la población de la hospitalización contribuiría a mejorar la prevención de la hospitalización por exacerbación de la enfermedad. Estos programas, además de incidir en el colectivo de pacientes de riesgo, también se deben dirigir a los pacientes diagnosticados de EPOC con menos comorbilidades. En los fumadores, además de insistir en el abandono del tabaco, también se debe priorizar la vacunación antigripal.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Anar C, Bicmen C, Yapicioglu S, Unsal I, Halilcolar H, Yilmaz U. Evaluation of clinical data and antibody response following influenza vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *New Microbiol*. 2010;33:117–27.
- Sánchez JF, Saponi JM, Ortiz C, Ojeda I, Sánchez T, Pérez F, et al. Utilización y eficacia de la vacunación antigripal en la prevención de ingresos hospitalarios por descompensación cardiopulmonar en pacientes de alto riesgo en Cáceres. *Rev Clin Esp*. 2003;203:363–7.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río R, Muñoz L, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863–8.
- Villasante C. IBERPOC: valoración de resultados. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:40–3.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Catalan P. Impacto multidimensional de las exacerbaciones de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:12–9.
- Calle M, Morales B, Rodríguez JC. Exacerbación de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:21–5.
- Soler-Cataluña JJ, Sánchez J, Latorre M, Alamar J, Roman P, Perpiñá M. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo sanitario. *Arch Bronconeumol*. 2011;37:375–81.
- Mark J, Irwin R. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 1998;352:467–73.
- Pesek R, Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy*. 2011;66:25–31.
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza and pneumococcal vaccination coverage levels among persons aged ≥ 65 years: United States, 1973–1993. *MMWR*. 1995;44:506–67.
- Menon B, Gurnani M, Aggarwal B. Comparison of outpatient visits and hospitalizations, in patients with chronic obstructive pulmonary disease, before and after influenza vaccination. *Int J Clin Pract*. 2008;62:593–8.
- Clancy RL, Dunkley M. A vaccine to prevent exacerbations in COPD. *Med J Aust*. 2011;195:99–100.
- Karwat KJ, Szpotanska M, Szulc Z, Chazan R. The influence of influenza vaccination on asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Allergol Pol*. 2006;74:80–3.
- Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25:CD002733.
- Holm V, Arrazola MP, Szucs TD, de Juanes JR, García de Codes A. Evolución de la cobertura de la vacunación contra la gripe en España. Periodo 2002–2006. *Vacunas*. 2007;2:66–73.
- Soriano J, Miravittles M, Borderias L, Durán-Tauleria E, García F, Martínez J. Geographical variations in the prevalence of COPD in Spain: Relationship to smoking, death rates and other determining factors. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:522–30.

17. Moreno J, de la Hoz A, Rico A, Cotes K, Porras A. Efectividad de la vacuna contra Influenzae: metanálisis de literatura. *Biomédica*. 2009;29:87–97.
18. López B, Vázquez J, Fernández E, Martínez B, Romero J, Arribas L. Efectividad de la vacuna antigripal en ancianos. *Aten Primaria*. 1994;14:532–6.
19. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28:523–32.
20. Eficacia y efectividad de las vacunas contra la influenzae en adultos mayores. *Rev Panam Salud Pública*. 2005;18:447.
21. Ting SC, Crooks SW, South G. The effect of influenza vaccination on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the immediate postvaccination period. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65:157–9.
22. Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax*. 2009;64:567–72.
23. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: A randomized controlled study. *Chest*. 2004;125:2011–20.
24. Osterholme M, Kelley N, Sommer A, Belongia E. Efficacy and effectiveness of influenzae vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36–44.
25. Sarrià A, Timoner J. Determinantes de vacunación de la gripe en pacientes mayores de 65 años. *Rev Esp Salud Publica*. 2002;76:17–26.
26. Yip NH, Yuen G, Lazar EJ, Regan BK, Brinson MD, Taylor B, et al. Analysis of hospitalizations for COPD exacerbation: Opportunities for improving care. *COPD*. 2010;7:85–92.
27. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V. Influenzae A among community-dwelling elderly persons in Leicestershire during Winter 1993–4: cigarette smoking as a risk factor and the efficacy of influenzae vaccination. *Epidemiol Infect*. 1999;123:103–8.
28. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2011–12. Área de Vigilancia de la Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.
29. Simonsen L, Reichert TA, Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, et al. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med*. 2005;165:265–72.
30. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol*. 2006;35:337–44.
31. Jackson LA, Nelson JC, Benson P, Neuzil KM, Reid RJ, Psaty BM, et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol*. 2006;35:345–52.
32. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: An ongoing controversy. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:658–66.
33. Jackson LA. Benefits of examining influenza vaccine associations outside of influenza season. *Am J Resp Crit C Med*. 2008;178:439–40.
34. Eurich DT, Marrie TJ, Johnstone J, Majumdar SR. Mortality reduction with influenza vaccine in patients with pneumonia outside «flu» season. Pleiotropic benefits or residual confounding? *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:527–33.
35. Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Neuzil KM, Barlow W, Jackson LA. Influenza vaccination and risk of community-acquired pneumonia in immunocompetent elderly people: A population-based, nested case-control study. *Lancet*. 2008;372:398–405.

## 7. DISCUSSIÓ

---

**La incidència d'exacerbació** en els malalts amb MPOC ha estat del 61,7% en el primer any de seguiment prospectiu dels 512 malalts diagnosticats de l'ABS Pla d'Urgell i del 63,9% durant el segon any. La incidència d'exacerbació als 3 anys en l'estudi de cohorts retrospectives en què es seguiren 2.501 malalts diagnosticats de MPOC procedents de 7 ABS de la Regió Sanitària de Lleida, va ser del 80,2%. Les incidències observades són similars a les registrades en altres estudis, que oscil·len entre el 40-90%<sup>27,33,38</sup>. Müllerová et al<sup>33</sup> va determinar una incidència d'agudització anual en una cohort de malalts amb MPOC del 47%. L'estudi, de cohorts retrospectives realitzat en una mostra de 58.589 malalts diagnosticats de la malaltia i procedents de consultes d'Atenció Primària d'Anglaterra i Gal·les, va observar que el 23% dels malalts, a l'any de seguiment, havien patit 2 o més aguditzacions, el 24% una i el 53% restant de la mostra no havien patit cap exacerbació. Per tant es constata que les exacerbacions de la MPOC són extremadament freqüents i serien responsables d'una alta freqüentació als serveis sanitaris i d'una disminució de la qualitat de vida dels pacients

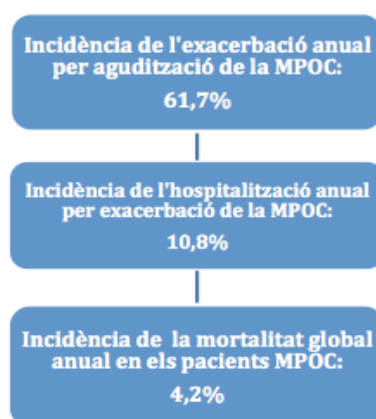
**La incidència d'ingrés hospitalari** per exacerbació de la MPOC en la mateixa cohort de malalts fou del 10,8% anual i del 32,5% als 3 anys de seguiment. Aquestes incidències són inferiors a les determinades en altres estudis realitzats als EEUU, com el de Rowe et al<sup>149</sup>, que varen objectivar una incidència del 49,3% (24,7% anual) en una cohort de 501 malalts canadencs diagnosticats de MPOC, o el de Tsai<sup>150</sup>, del 62% anual en un estudi prospectiu realitzat en base a una mostra de 384 malalts amb MPOC dels EEUU i Canadà. L'hospitalització d'aquest pacients comporta una important alteració en les seves vides personals i familiars i, alhora representa una gran despesa sanitària.

**La incidència de mortalitat** en aquesta mateixa cohort de malalts va ser del 12,55% als 3 anys (4,2% anual) de seguiment (01/11/2010 – 31/10/2013), similar a la determinada en altres sèries de pacients per la mateixa malaltia i que segons el període de seguiment oscil·len entre el 30 i el 48%<sup>86,139,151</sup>. Així, Domingo-Salvany et al<sup>86</sup>, objectivaren una mortalitat lleugerament superior, del 33% als 7 anys (4,7% anual) després de seguir una cohort formada per 321 malalts provinents de consultes d'atenció primària amb una FEV1 mitjana de 44,5% (GOLD3); Solanes et al<sup>139</sup>, van determinar una incidència de mortalitat molt similar, del 47% en el seguiment prospectiu durant 7 anys (6,7% anual) de 60 malalts amb una mitjana de FEV1 del 15-68%. En el nostre estudi la mortalitat objectivada és lleugerament inferior i aquest fet podria explicar-se perquè els pacients inclosos en l'estudi

provenien de les consultes d'Atenció Primària, on es segueix a una major proporció de pacients amb MPOC de gravetat lleu o moderada. Tanmateix, s'ha de considerar que la mortalitat dels MPOC és extremadament elevada i són tributaris d'intervencions per tal de reduir aquesta mortalitat i millorar la seva qualitat de vida.

Existeixen diferències en quant a la incidència de l'exacerbació de la MPOC, de l'ingrés i de la mortalitat global en funció de les definicions que s'utilitzen per a definir cada variable dependent<sup>37</sup>. Aquestes diferències, en part, també podrien ser explicades per característiques intrínseques diferents de les poblacions i del sistema sanitari propi de cada regió sanitària. En el nostre estudi s'ha considerat que el pacient patia una exacerbació segons la definició de l'estudi de Hurst<sup>148</sup> tot i que hi han treballs que utilitzen altres definicions i explicaria, en part, les diferències a l'hora d'estimar la incidència d'exacerbació<sup>36,153</sup>. Es va considerar hospitalització si el pacient estava ingressat almenys 24 hores i el diagnòstic principal a l'alta era l'exacerbació de la MPOC tot i que hi han altres definicions, algunes com la de Jetmalani et al, que consideren ingrés si el pacient roman hospitalitzat almenys 48 hores<sup>154</sup>.

**Figura 6: Incidències de l'exacerbació anual en els malalts diagnosticats de MPOC, de les hospitalitzacions anuals per agudització de la malaltia i de la mortalitat global anual.**



**L'efectivitat de la vacunació antigripal** augmenta a mesura que augmenta la gravetat de la malaltia. En aquest sentit, en l'estudi retrospectiu dels 1.323 malalts amb MPOC de l'ABS Mollerussa per calcular l'efectivitat de la vacunació antigripal per evitar l'ingrés

hospitalari per agudització de la malaltia va objectivar-se una efectivitat de la vacunació del 90,8%; en els pacients amb MPOC GOLD4 del 93,3% i del 91,7% en els GOLD1. Cal recordar que aquesta efectivitat es va calcular restringint l'estudi als tres mesos d'activitat gripal epidèmica. En aquest sentit, diferents estudis també han demostrat aquesta correlació positiva entre la gravetat de la MPOC i l'efectivitat de la vacunació antigripal. Així, Menon et al<sup>117</sup> objectivaren una efectivitat anual de la vacuna del 75% en els malalts amb MPOC greu, sent l'efectivitat global del 67%. L'estudi de Wongsurakiat et al<sup>155</sup> va revelar que la vacuna és altament efectiva (76%) en la prevenció de l'agudització de la MPOC, objectivant-se una efectivitat del 85% en els pacients amb MPOC lleu i greu. En aquests estudis l'efectivitat de la vacuna és anual i no determinada pel període de màxima activitat gripal (primer trimestre de l'any). Aquesta seria una raó que explicaria perquè l'efectivitat objectivada en el nostre estudi és superior.

L'efectivitat per la vacunació antigripal per evitar l'ingrés hospitalari en el seguiment dels 2501 malalts durant 3 anys va ser del 46% (en el conjunt dels tres anys), mentre que en l'estudi retrospectiu dels 1.323 malalts amb MPOC de l'ABS Pla d'Urgell seguits durant els tres mesos d'activitat epidèmica resultà una efectivitat del 90,8%. Aquestes diferències podrien explicar-se pel període de temps observat en cada un dels dos estudis. Mentre que en el primer estudi s'ha estimat l'efectivitat de la vacunació al llarg de tot l'any, per la qual cosa pot resultar el seu efecte infravalorat, en el segon cas s'ha estimat l'efectivitat de la vacuna del 11/12/2011 al 15/03/2012 que és el període de màxima activitat gripal en el nostre medi i per tant seria una estimació més ajustada a la realitat. Alhora, en aquest sentit, una revisió Cochrane<sup>112</sup> del 2006 va concloure que la vacunació antigripal era efectiva en població adulta però que els nivells d'efectivitat depenien de la relació entre la soca circulant i la vacuna utilitzada.

En l'estudi de de Sánchez et al<sup>124</sup>, l'estimació d'ingressos evitats anualment per la vacunació va ser del 59% (IC 95%: 22-79;  $p < 0,001$ ). Halbert et al, en una revisió sistemàtica de 67 estudis en què es seguien durant períodes de temps diferents a pacients amb MPOC objectivaren una efectivitat de la vacuna per evitar l'hospitalització que oscil·lava entre el 30 i el 76%<sup>2</sup>. Wongsurakiat et al<sup>155</sup> varen seguir durant un any i mig a 125 malalts diagnosticats de MPOC i van objectivar una efectivitat anual de la vacunació antigripal del 50,7%.

En el mateix estudi retrospectiu fet en base als 2.501 malalts amb MPOC no hem observat una efectivitat de la vacunació antipneumocòccica 23V per evitar l'hospitalització per



exacerbació de la MPOC però la vacuna ha resultat estadísticament significativa en l'anàlisi bivariant. Aquests fet podria explicar-se perquè els malalts més greus es vacunaven més. Alhora, en els models de regressió logística la gravetat està relacionada amb l'exacerbació. Aquest fet s'ha intentat corregir a través del propensity score; tanmateix no es va objectivar efectivitat de la vacunació antipneumocòccica per evitar tant l'ingrés hospitalari per exacerbació de la MPOC com la mortalitat. Així doncs, el fet que no s'hagi objectivat no significa que no existeixi.

La vacuna antigripal ha estat efectiva per evitar la mortalitat (33%) en l'estudi de 3 anys retrospectiu. Tanmateix, no s'han pogut constatar efectivitat de la PPV23V en la mortalitat. L'estudi indica que la vacuna antigripal podria reduir de forma important els ingressos hospitalaris d'aquest malalt. Tanmateix la cobertura de la vacuna antigripal del 55,3% s'ha de considerar baixa i és similar a la determinada en altres estudis i que oscil·la entre el 40 i el 60%<sup>108,156</sup>. És necessari dissenyar estratègies per aconseguir augmentar aquesta prevalença de vacunació, com seria el recordatori a través de carta anualment al pacient, o l'avís telefònic o la realització anual de sessions informatives a la població general dels beneficis de la vacunació. La figura del professional sanitari també resultaria de vital importància a l'hora d'aconsellar la vacunació als pacients. En aquest sentit, es va realitzar un estudi transversal (veure annex) a 287 professionals sanitaris de la Regió Sanitària de Lleida per conèixer aquells factors que s'associen a què el professional sanitari rebí o desestimí la vacunació antigripal anualment. Els professionals sanitaris pediatres, dones, de més edat, amb major anys exercint la professió tenen millor cobertura. Segons alguns estudis, els professionals que es vacunen més podrien tenir influència a l'hora de recomanar la vacunació als seus pacients<sup>157</sup>, i en concret als malalts a risc, com els MPOC. La cobertura vacunal en els professionals sanitaris d'atenció primària de la Regió Sanitària de Lleida va ser del 60,3% superior a la mitjana<sup>158-161</sup>. Tot i així seria necessari impulsar programes que tractessin d'informar a aquest col·lectiu sanitari dels beneficis de la vacunació i que podria tenir una influència positiva en la cobertura vacunal antigripal anual poblacional.

**Els factors predictors** que s'han identificat per a l'exacerbació, ingrés i mortalitat també han estat descrits en altres estudis<sup>48,78,93,162-164</sup>. Així doncs, en primer lloc, per a l'exacerbació, els predictors que s'han obtingut han sigut els següents. Per una banda, en el seguiment de la cohort retrospectiva: l'edat avançada, el sexe masculí, la vacunació antigripal i antipneumocòccica 23V, la comorbiditat associada reflectida indirectament amb el número



de visites al metge i/o infermera d'atenció primària, i resulta interessant l'antecedent d'exacerbació de la MPOC. Per altra banda, en l'estudi prospectiu a 2 anys, els predictors resultants van ser: l'antecedent d'hospitalització prèvia per agudització de la MPOC (sent la variable amb una odds ratio més alta tan pel primer any com pel segon), el pitjor grau de dispnea, l'índex de Charlson, la síndrome depressiva, i una puntuació més alta en l'EuroQOL 5D. En els dos estudis consta l'antecedent d'exacerbació o ingrés hospitalari per exacerbació de la MPOC com la variable més fortament relacionada amb l'exacerbació, troballa descrita prèviament<sup>152</sup>. En segon lloc, per a l'ingrés per exacerbació de la MPOC, en l'estudi retrospectiu en base a la mostra de 2.501 malalts diagnosticats de MPOC es va objectivar que les variables relacionades amb l'ingrés hospitalari per exacerbació de la malaltia eren: l'edat avançada, el sexe masculí, l'hàbit tabàquic, una pitjor gravetat de la malaltia (GOLD), la comorbiditat associada i el número de visites al metge d'atenció primària i/o infermeria. La vacunació antigripal resultà ser un factor protector d'hospitalització per exacerbació de la MPOC. Aquests predictors també han estat descrits en altres estudis observacionals<sup>60,76,100,165-167</sup>. En tercer lloc, els predictors de mortalitat global que s'objectivaren en el seguiment retrospectiu de la mateixa cohort de malalts foren també l'edat avançada, el sexe masculí, l'hàbit tabàquic, la gravetat (GOLD), la vacunació antigripal com a factor protector, la comorbiditat associada i ressaltar l'exacerbació prèvia com a predictor important. Per tant, l'exacerbació prèvia ha resultat ser un predictor molt important i fortament associat tant a l'exacerbació de la MPOC, com a l'ingrés hospitalari i també a la mortalitat.

Aquests models predictors tindrien una interessant aplicació pràctica a l'Atenció Primària. A través de variables factibles de recollir a la consulta, en poc temps i fàcilment, es podria identificar els malalts de major risc i dissenyar estratègies preventives i/o terapèutiques concretes a cada pacient per evitar l'exacerbació o la mortalitat.

**Les limitacions** que caldria destacar en els diferents estudis serien les següents:

En l'estudi prospectiu de seguiment dels 512 malalts amb MPOC de l'ABS Pla d'Urgell que estima els factors associats amb l'exacerbació. Una possible limitació podria ser la variabilitat de registre de la informació, tot i que totes les variables de l'estudi foren recollides directament del pacient a l'inici de l'estudi (tests, mesura de les variables, etc), amb un protocol únic i per un mateix investigador entrenat a aquest fi. Aquest fet redueix possibles diferències en el registre de la informació i al mateix temps assegura que tots els pacients presenten la malaltia. Una altra limitació podria ser deguda a la variabilitat que

pogués existir en els paràmetres espiromètrics, tot i que les espirometries es van realitzar amb el mateix aparell que era calibrat cada dia i que va ser utilitzat per la mateixa infermera amb experiència i entrenada per a tal fi. El registre de l'exacerbació està feta en base a l'ingrés hospitalari per exacerbació de la MPOC i/o prescripció d'antibiòtic/s sistèmics i/o corticoides sistèmics, podent existir un subregistre, però el fet que l'estudi sigui longitudinal en el temps i que la informació s'hagi recollit poc temps abans de les aguditzacions, fa que aquesta limitació resulti minimitzada.

En l'estudi retrospectiu dels 1.323 malalts diagnosticats de MPOC de l'ABS Pla d'Urgell, seguits 1 any i que determina l'efectivitat de la vacunació antigripal per evitar l'ingrés hospitalari per agudització de la malaltia, es van incloure a l'estudi a tots els pacients que tenien codificat el diagnòstic de MPOC a la seva història clínica informatitzada amb el possible biaix de selecció per no incloure a pacients no diagnosticats o no registrats de MPOC. Igualment, es va considerar vacunat aquell pacient que tenia registrada la vacunació a la seva història clínica informatitzada, per la qual cosa podien haver-se classificat erròniament a pacients vacunats al sector privat i no registrats adequadament. Es varen quantificar els pacients que havien ingressat al nostre hospital de referència sense tenir en compte que havien pogut ingressar per exacerbació de la MPOC en un altre centre sanitari no públic, tot i que l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova capta a la majoria de pacients de la nostra àrea i és poc probable l'ingrés en altres centres hospitalaris. Addicionalment, es va considerar adequat el criteri mèdic seguit a l'hora de determinar quins pacients amb agudització de la MPOC requerien ingrés hospitalari i quins pacients podien ser controlats ambulatoriament. El grup de pacients inclosos en la categoria "no fumadors" estava format per pacients no fumadors, ex-fumadors i per pacients que no tenien registrat aquest hàbit en la seva història clínica informatitzada. Tot i així, en cas d'existir diferències entre els dos grups, encara reforçaria més els resultats observats sobre aquesta variable. L'efectivitat ajustada tan elevada de la vacunació antigripal (90,8%) podria estar lleugerament sobreestimada, donat que els pacients vacunats contra la grip es probable que estiguessin més ben vacunats de l'antipneumocòccica 23V i donat que el registre de les vacunes era recent, és un efecte que no es va poder controlar tot i que aquest i altres factors es van corregir estimant les OR mitjançant la tècnica del *propensity score*. És cert que s'han publicat estudis observacionals sobre l'efectivitat de la vacunació antigripal que ofereixen resultats molt protectors amb escassa plausibilitat, encara que alguns resultats poden estar justificats pel tipus de variable dependent utilitzada (infecció, hospitalització o mort) i pels grups de

comparació (població general, pacients majors de 65 anys o pacients de grups de risc específic). En aquest cas es tendeix a sobreestimar els beneficis de la vacunació<sup>168-173</sup>

Les limitacions de l'estudi retrospectiu realitzat en una mostra de 2.501 malalts diagnosticats de MPOC en què *les variables dependents* eren l'exacerbació, l'hospitalització per exacerbació de la malaltia i la mortalitat global en aquests malalts i es pretenia determinar les incidències, també són degudes al registre d'algunes variables. La informació es va obtenir a partir de la història clínica informatitzada d'atenció primària i dels informes d'alta hospitalària, i podria existir un infraregistre d'algunes variables com l'hàbit tabàquic o les vacunacions antigripal i antipneumocòccica 23V. Es van incloure a l'estudi els pacients que en les respectives històries clíniques constava el diagnòstic de MPOC l'any 2010 i tenien realitzada una espirometria recent (els 24 mesos abans de l'inici de l'estudi), fet que permet assegurar que tots els malalts inclosos en la mostra presentaven la malaltia.

L'estudi constata que la incidència anual d'exacerbacions en els MPOC es extremadament elevada (61,7%-63,9%). Aquesta incidència es correspon a la incidència anual d'hospitalització per exacerbacions (10,8%) i que posa de manifest el deteriorament de la qualitat de vida dels pacients i el gran consum de recursos sanitaris. L'elevada mortalitat anual (4,2%) també indica la gravetat de la malaltia. S'ha estimat que l'efectivitat de la vacuna antigripal per evitar hospitalització en el període d'activitat gripal epidèmic és molt elevada (90,8%). També s'ha observat efectivitat de la vacuna en un període global de tres anys per evitar hospitalització (46%) i mortalitat (33%). Tanmateix, la cobertura de la vacuna antigripal dels pacients és baixa (52,2%). S'han elaborat diferents models predictors d'exacerbació, hospitalització i mortalitat. En tots ells l'antecedent d'exacerbació i d'hospitalització per agudització van ser uns potents predicadors de noves exacerbacions, hospitalitzacions i de mortalitat.

## 8. CONCLUSIONS

---

- 1.La incidència d'exacerbació de la MPOC en els malalts diagnosticats del nostre medi és del 61,7% en el primer any (en l'estudi prospectiu) i del 63,9% en el segon any i del 80,2% en l'estudi retrospectiu.
- 2.La incidència d'hospitalització per agudització de la MPOC en els pacients del nostre entorn és del 10,8%, lleugerament inferior a l'objectivada en la majoria d'estudis.
- 3.La mortalitat anual en els pacients diagnosticats de MPOC de la nostra Regió Sanitària és del 4,2% anual, similar o inclús lleugerament inferior a les publicades en altres sèries de pacients.
4. L'efectivitat de la vacunació antigripal per evitar l'ingrés hospitalari per agudització de la MPOC en els malalts diagnosticats del nostre entorn va ser del 46% en l'estudi de 3 anys i del 90,8% en l'estudi que es centrava en l'efectivitat de la vacuna en el període de màxima activitat gripal en el nostre medi (el primer trimestre de l'any), i per tant seria una estimació més ajustada a la realitat. No s'ha objectivat efectivitat de la vacunació antipneumocòccica 23V per evitar l'ingrés en els malalts amb exacerbació de la MPOC.
- 5.L'efectivitat de la vacunació antigripal per evitar la mortalitat global que es derivaria de la MPOC ha resultat ser del 33%. Tampoc s'ha objectivat efectivitat de la vacunació antipneumocòccica 23V per evitar la mortalitat en els malalts amb MPOC.
- 6.Els malalts més greus es vacunaven més. Alhora, en els models de regressió logística la gravetat està relacionada amb l'exacerbació. Aquest fet s'ha intentat corregir a través del propensity score; tanmateix no es va objectivar efectivitat de la vacunació antipneumocòccica per evitar tant l'ingrés hospitalari per exacerbació de la MPOC com la mortalitat.
- 7.La cobertura vacunal antigripal anual en els malalts amb MPOC és baixa, del 55,3% i similar a la resta de regions geogràfiques i sistemes sanitaris.
- 8.Les variables principals que s'han associat a l'exacerbació de la MPOC, al seu ingrés i a la seva mortalitat són: l'edat avançada, el gènere masculí, la pitjor gravetat (GOLD) de la malaltia, l'hàbit tabàquic, la vacunació antigripal, l'antecedent d'exacerbació de la MPOC i també d'ingrés hospitalari per agudització de la MPOC, la major comorbiditat associada (també mesurada a través de l'índex de Charlson), major puntuació en l'EuroQOL 5D i la síndrome depressiva.
- 9.L'antecedent d'exacerbació de la MPOC i d'ingrés hospitalari representen dos variables fortament associades amb l'agudització de la malaltia, a l'ingrés i a la mortalitat en aquests

pacients. A la consulta d'atenció primària resultaria una variable clau a tenir en compte per part del metge i que discriminaria aquells pacients amb un risc major d'exacerbació.

## 9. RECOMANACIONS

---

Els metges d'Atenció Primària haurien de recomanar de forma sistemàtica la vacunació antigripal anual aprofitant els principals contactes que els malalts amb patologia crònica tenen amb el sistema sanitari.

Tot i que l'estudi no documenta una efectivitat de la vacunació antipneumocòccica 23V, de la revisió dels diferents estudis publicats, també es conclou que s'hauria de perseguir la vacunació antipneumocòccica 23V a dosi única, o repetir la vacunació en els majors de 65 anys als qui s'administrà la vacunació fa més de 5 anys.

S'hauria de tenir present l'antecedent d'ingrés hospitalari per exacerbació de la MPOC i, considerant que és un predictor tant d'ingrés com de mortalitat, els pacients que presentin un *score* alt per a l'ingrés i mortalitat, respectivament, hauran de ser supervisats de forma més estricta i el metge haurà d'actuar de forma més ràpida davant el primer signe d'exacerbació de la MPOC per evitar l'hospitalització i les morts.

## 10. BIBLIOGRAFIA

---

1. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest*. 2003 May;123(5):1684–92.
2. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2006 Sep;28(3):523–32.
3. Informe de salut de Catalunya 2011. Observatori del sistema de salut de Catalunya. Generalitat de Catalunya.
4. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation. *Archivos de bronconeumología*. 1999;35(4):159–66.
5. Miravittles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF, Jiménez CA, et al. Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): recruitment and field work. *Archivos de bronconeumología*. 1999;35(4):152–8.
6. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravittles M, Muñoz L, et al. The EPI-SCAN survey to assess the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Spanish 40-to-80-year-olds: protocol summary. *Archivos de bronconeumología*. 2009;45(1):41–7.
7. Brotons B, Pérez JA, Sánchez-Toril F, Soriano S, Hernández J, Belenguer JL. [The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. A cross-sectional study]. *Archivos de bronconeumología*. 1994;30(3):149–52.
8. Marco Jordán L, Martín Berra JC, Corres Iñigo M, Luque Díez R, Zubillaga Garmendia G. Chronic obstructive lung disease in the general population. An epidemiologic study performed in Guipúzcoa. *Archivos de bronconeumología*. 1998;34(1):23–7.
9. Valdes M, Muedra R, Tirado J, Ufer E, Hernandez M. Epidemiological studies of bronchitis, emphysema and asthma in the Province of Castellón. *Revista de sanidad e higiene pública*. 1973;47(10):907–27.
10. Jaén Díaz JI, de Castro Mesa C, Gontán García-Salamanca MJ, López de Castro F. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and risk factors in smokers and ex-smokers. *Archivos de bronconeumología*. 2003;39(12):554–8.
11. Jaén A, Ferrer A, Ormaza I, Rué M, Domingo C, Marín A. Prevalence of chronic bronchitis, asthma and airflow limitation in an urban-industrial area of Catalonia. *Archivos de bronconeumología*. 1999;35(3):122–8.

12. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(5):1256–76.
13. Menezes AM, Victora CG, Perez-Padilla R. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC medical research methodology*. 2004;4:15.
14. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *The American review of respiratory disease*. 1989;140(3 Pt 2):S85–91.
15. Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2001;17(5):982–94.
16. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: A review. *European Respiratory Journal*. 2001. p. 1024–33.
17. Postma DS, de Vries K, Koëter GH, Sluiter HJ. Independent influence of reversibility of air-flow obstruction and nonspecific hyperreactivity on the long-term course of lung function in chronic air-flow obstruction. *The American review of respiratory disease*. 1986;134(2):276–80.
18. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1994.
19. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161:381-90.
20. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(5):675–9.
21. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59(5):387–95.
22. Soler Cataluña JJ. The role played by exacerbations in the natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Archivos de bronconeumología*. 2007. p. 55–8.
23. Soler J, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. The impact of COPD on hospital resources: the specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization. *Archivos de bronconeumología*. 2001;37(9):375–81.



24. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García M a, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochoa R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925–31.
25. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul E a, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(5 Pt 1):1418–22.
26. Doll H, Miravitlles M. Health-related QOL in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: A review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2005. p. 345–63.
27. Donaldson GC, Seemungal T a R, Bhowmik a, Wedzicha J a. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847–52.
28. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: Results from the Lung Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(3):358–64.
29. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2010 Oct 16;363(12):1128–38.
30. Xu W, Collet J-P, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Platt RW, et al. Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(9):913–20.
31. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: An analysis of the COPDGene study. *Chest*. 2011;140(3):626–33.
32. Alba S, Schmidt J, Johansen MB, Olsen M, Xu X, Parker JM, et al. The impact of exacerbation frequency on mortality following acute exacerbations of COPD : a registry-based cohort study. 2014;
33. Müllerová H, Shukla A, Hawkins A QJ. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open*. 2014;18(4:e006171).
34. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory care*. 2003 Dec;48(12):1204–13
35. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *The European respiratory journal*. 2004;23(6):932–46.

36. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of internal medicine*. 1987;106(2):196–204.
37. Franciosi LG, Page CP, Celli BR, Cazzola M, Walker MJ, Danhof M, et al. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research*. 2006;7:74.
38. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 May;161(5):1608–13.
39. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *The European respiratory journal Supplement*. 2003 Jun;41:46s – 53s.
40. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Institutes of Health. 2004.
41. Madison JM, Irwin RS. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 1998;352(9126):467–73.
42. Holgate ST. Priorities for respiratory research in the UK. *Thorax*. 2007;62(1):5–7.
43. Fabbri L, Beghé B, Caramori G, Papi A, Saetta M. Similarities and discrepancies between exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1998;53(9):803–8.
44. Mador MJ, Sethi S. Systemic inflammation in predicting COPD exacerbations. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;309(22):2390–1.
45. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2011;6:521–6.
46. Wouters EFM. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. *Thorax*. 2002;57(12):1067–70.
47. Dijk WD van, Bemt L van den, Haak-Rongen S van den, Bischoff E, Weel C van, Veen JCCM in 't, et al. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. *Respiratory research*. 2011;12:151.
48. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, Martinez-Camblor P, Soriano JB, Agusti AGN, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respiratory medicine*. 2009;103(3):373–8.
49. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131(3):696–704.

50. Burgel P-R, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135(4):975–82.
51. Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest*. 2007;131(1):20–8.
52. Faganello MM, Tanni SE, Sanchez FF, Pelegrino NRG, Lucheta PA, Godoy I. BODE index and GOLD staging as predictors of 1-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of the medical sciences*. 2010;339(1):10–4.
53. Menzies R, Gibbons W, Goldberg P. Determinants of weaning and survival among patients with COPD who require mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest*. 1989;95(2):398–405.
54. Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, Reilly JJ, Silverman EK. Clinical determinants of exacerbations in severe, early-onset COPD. *The European respiratory journal*. 2007;30(6):1124–30.
55. Connors AFJ, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L KW. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive airways disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959–67.
56. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000;55(2):114–20.
57. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;84(2):210–5.
58. Dev D, Wallace E, Sankaran R, Cunliffe J, Govan JR, Wathen CG, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 1998;92(4):664–7.
59. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 2005;25(4):640–6.
60. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N DG, Rieves RD, Bass D, Carter RR, Griffith JE NJ, Garcia-Aymerich, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM AJ, Gudmundsson G, Gislason T, Janson C et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: A prospective study. *Arch Intern Med*. 2003;163:1180–6.
61. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(2):137–41.

62. Donaldson GC, Wedzicha J a. COPD exacerbations .1: Epidemiology. *Thorax*. 2006;61(2):164–8.
63. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WCJ, Wielders PLML, Schlösser NJJ, Wouters EFM. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*. 2008;133(2):350–7.
64. Al-ani S, Spigt M, Hofset P, Melbye H. Predictors of exacerbations of asthma and COPD during one year in primary care. *Family practice*. 2013;30(6):621–8.
65. Garcia-aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarrabill J, Félez MA, Sunyer J, et al. Risk Factors for Hospitalization for a Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM STUDY. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;164(6):1002-7.
66. Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *The European respiratory journal*. 2008;32(4):953–61.
67. Strassels S a, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS. The costs of treating COPD in the United States. *Chest*. 2001 Feb;119(2):344–52.
68. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MPMH. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respiratory medicine*. 2004;98(9):883–91.
69. Miravittles M, Figueras M. The cost of chronic obstructive pulmonary disease in Spain: options for optimizing resources. *Archivos de bronconeumología*. 2001;37(9):388–93.
70. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002;121(5):1449–55.
71. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. An association between length of stay and co-morbidity in chronic airflow limitation. *International journal for quality in health care: journal of the International Society for Quality in Health Care / ISQua*. 2000;12(1):41–6.
72. Cydulka RK, Rowe BH, Clark S, Emerman CL, Rimm AR CCJ. Gender differences in emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Acad Emerg Med*. 2005;12:1173–9.
73. Vestbo J, Rasmussen F V. Respiratory symptoms and FEV1 as predictors of hospitalization and medication in the following 12 years due to respiratory disease. *The European respiratory journal*. 1989;2(8):710–5.
74. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *The European respiratory journal*. 2005;26(3):414–9.
75. Lau a C, Yam LY, Poon E. Hospital re-admission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2001;95(11):876–84.

76. Chu CM, Chan VL, Lin AWN, Wong IWY, Leung WS, Lai CKW. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax*. 2004;59(12):1020–5.
77. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(3):333–9.
78. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2000;67(5):495–501.
79. Fan VS, Curtis JR, Tu S-P, McDonell MB, Fihn SD. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest*. 2002;122(2):429–36.
80. Davies L, Wilkinson M, Bonner S, Calverley PM, Angus RM. “Hospital at home” versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;321(7271):1265–8.
81. Braun SR, Dixon RM, Keim NL, Luby M, Anderegg A, Shrager ES. Predictive clinical value of nutritional assessment factors in COPD. *Chest*. 1984;85(3):353–7.
82. Dahlén I, Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2002;122(5):1633–7.
83. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P, Tobiasz M, Zieliński J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*. 1997.
84. Hersh CP, DeMeo DL, Al-Ansari E, Carey VJ, Reilly JJ, Ginns LC, et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest*. 2004;126(5):1443–51.
85. Macsali F, Real FG, Plana E, Sunyer J, Anto J, Dratva J, et al. Early age at menarche, lung function, and adult asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(1):8–14.
86. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(5):680–5.
87. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *European Respiratory Journal*. 1995;8(8):1333–8.

88. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of internal medicine*. 2003;163(10):1180–6.
89. Kawakami Y, Kishi F, Dohsaka K, Nishiura Y, Suzuki A. Reversibility of airway obstruction in relation to prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1988;93(1):49–53.
90. Connors AF, Dawson N V, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(4 Pt 1):959–67.
91. Ashutosh K, Dunsky M. Noninvasive tests for responsiveness of pulmonary hypertension to oxygen. Prediction of survival in patients with chronic obstructive lung disease and cor pulmonale. *Chest*. 1987;92(3):393–9.
92. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(6):591–7.
93. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(10):1005–12.
94. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *The American review of respiratory disease*. 1979;119(6):895–902.
95. Kanner RE, Renzetti AD, Stanish WM, Barkman HW, Klauber MR. Predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. *The American journal of medicine*. 1983;74(2):249–55.
96. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *The European respiratory journal*. 2005;26(2):234–41.
97. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434–40.
98. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153(3):961–6.
99. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 1997;10(12):2794–800.

100. De Melo MN, Ernst P, Suissa S. Inhaled corticosteroids and the risk of a first exacerbation in COPD patients. *The European respiratory journal*. 2004;23(5):692–7.
101. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373–83.
102. De Mateo S. La importancia de la vigilancia en el control y la prevención de la gripe. *Vacunas*. 2003;3:9–13.
103. Douglas RG. Prophylaxis and treatment of influenza. *The New England journal of medicine*. 1990;322(7):443–50.
104. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2009;58:1–52.
105. Quintas C. Importancia de la gripe en la salud laboral. *Vacunas*. 2002;3(1):35–7.
106. Salleras, L. Domínguez A. Impacto sanitario y económico de la vacunación antigripal inactivada. *Vacunas*. 2002;3(1):38–46.
107. Rohde G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax*. 2003;58(1):37–42.
108. Centers for Disease Control and Prevention. Influenzae and pneumococcal vaccination coverage levels among persons aged >65 years: United States, 1973-1993. *MMWR*. 1995;44:506–67.
109. Giannella M, Pinilla B, Capdevila JA, Martínez Alarcón J, Muñoz P, López Álvarez J, et al. Pneumonia treated in the internal medicine department: Focus on healthcare-associated pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(8):786–94.
110. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(5):e35-44.
111. Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, González-Escalada A, Viguera Ester P, Gil De Miguel Á. The burden of hospitalizations for meningococcal infection in Spain (1997-2008). *Vaccine*. 2011;29(34):5765–70.

112. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2006;(1):CD002733.
113. Ting SCH, Crooks SW, South G. The effect of influenza vaccination on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the immediate postvaccination period. *Journal of epidemiology and community health*. 2011;65(2):157–9.
114. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Annals of internal medicine*. 1999;130(5):397–403.
115. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Annals of Internal Medicine*. 1995. p. 518–27.
116. Pesek R, Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy*. 2011;66(1):25–31.
117. Menon B, Gurnani M, Aggarwal B. Comparison of outpatient visits and hospitalisations, in patients with chronic obstructive pulmonary disease, before and after influenza vaccination. *International journal of clinical practice*. 2008;62(4):593–8.
118. Clancy RL, Dunkley M. A vaccine to prevent exacerbations in COPD. *The Medical journal of Australia*. 2011;195(2):99–100.
119. Karwat KJ, Szpotańska M, Szulc Z, Chazan R. [The influence of influenza vaccination on asthma and chronic obstructive pulmonary disease]. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2006;74(1):80–3.
120. Nichol KL, Margolis KL, Wouremna J, von Sternberg T. Effectiveness of influenza vaccine in the elderly. *Gerontology*. 1996;42(5):274–9.
121. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*. 2011. p. 9159–70.
122. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *European Heart Journal*. 2008;29(11):1350–8.
123. Moreno J, De la Hoz F, Rico A, Cotes K, Porras A. Flu vaccine effectiveness: a metaanalysis. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2009;29(1):87–97.
124. Sánchez JF, Saponi JM, Ortiz C, García-Río R, Muñoz L, Durán-Tauleria E SG. Utilización y eficacia de la vacunación antigripal en la prevención de ingresos hospitalarios por descompensación cardiorrespiratoria en pacientes de alto riesgo en Cáceres. *Rev Clin Esp*. 2003;203:363–7.



125. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TAR, Hagan G, Willits LR, Riley JH, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest*. 2011;139(3):505–12.
126. Austrian R. The current status of polyvalent pneumococcal vaccine. *Clin Ther*. 1984;6(5):572-5.
127. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Archives of internal medicine*. 1986;146(11):2179–85.
128. Pastor P, Medley FB, Murphy T V. Meningococcal disease in Dallas County, Texas: results of a six-year population-based study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19(4):324–8.
129. Torres A, Dorca J, Zalacaín R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1456-61.
130. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *The New England journal of medicine*. 1991;325(21):1453-60.
131. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 1997;46(RR-8):1–24.
132. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;1:CD000422.
133. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010;(11):CD001390.
134. Ortqvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Höfer M, Leinonen M, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. Lancet*. 1998;735:399-403.
135. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *The New England journal of medicine*. 2003;348(18):1747–55.
136. Domínguez A, Izquierdo C, Salleras L, Ruiz L, Sousa D, Bayas JM, et al. Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing pneumonia in the elderly. *European Respiratory Journal*. 2010;36(3):608–14.
137. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006;61(3):189–95.

138. Alcázar B, García-Polo C, Herrejón A, Ruiz LA, de Miguel J, Ros JA, et al. Factores asociados a la hospitalización por exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Archivos de Bronconeumología*. 2012;48(3):70–6.
139. Solanes I, Casan P, Sangenis M, Calaf N, Giraldo B GR. Factores de riesgo de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:445–9.
140. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(1):36–44.
141. Dominguez A, Salleras L, Fedson DS, Izquierdo C, Ruiz L, Ciruela P, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case-control study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(9):1250–7.
142. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(4):347–65.
143. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(6):532–55.
144. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH KLN. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Respir J*. 2009;34:648–54.
145. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:581–6.
146. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respiratory medicine*. 2009;103(5):692–9.
147. Simon GE VKM. Medical co-morbidity and validity of DSM-IV depression criteria. *Psychol Med*. 2006;36(1):27–36.
148. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2010;363(12):1128–38.
149. Rowe B, Villa-Roel C, Guttman A, Ross S, Mackey D, Sivilotti M, Worster A, Stiell I, Willis V BB. Predictors of Hospital Admission for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in Canadian Emergency Departments. *Acad Emerg Med*. 2009;16:316–24.

150. Tsai CL, Clark S, Cydulka RK, Rowe BH CCJ. Factors associated with hospital admission among emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Acad Emerg Med*. 2007;14:6–15.
151. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(12):1326–34.
152. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2010;363(12):1128–38.
153. MA Iglesias Olleros a, FJ Fernández Fernández a JGR a. La exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Medicina Integral*. 2001;38(9):10–4.
154. Jetmalani K, Timmins S, Brown NJ, Diba C, Berend N, Salome CM, Wen FQ, Chen P, King GG FC. Expiratory flow limitation relates to symptoms during COPD exacerbations requiring hospital admission. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:939–45.
155. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: A randomized controlled study. *Chest*. 2004;125(6):2011–20.
156. Sarriá A, Timoner J. Determination of influenza vaccination in persons 65 years of age and older. *Revista española de salud pública*. 76(1):17–26.
157. Godoy P, Castilla J, Mayoral JM, Martín V, Astray J, Torner N, et al. Influenza vaccination of primary healthcare physicians may be associated with vaccination in their patients: a vaccination coverage study. *BMC family practice*. 2015;16(1):44.
158. Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, López de Andrés A, Pérez N, de Miguel AG. Influenza vaccination coverages among children, adults, health care workers and immigrants in Spain: related factors and trends, 2003-2006. *The Journal of infection*. 2008;57(6):472–80.
159. Martínez-Baz I, Díaz-González J, Guevara M, Toledo D, Zabala A, Domínguez A, et al. Attitudes, perceptions and factors associated with influenza vaccination among primary healthcare professionals in Navarre, 2011-2012. *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2013;36(2):263–73.
160. Domínguez A, Godoy P, Castilla J, Soldevila N, Toledo D, Astray J, et al. Knowledge of and attitudes to influenza vaccination in healthy primary healthcare workers in Spain, 2011-2012. *PloS one*. 2013;8(11):e81200.
161. Sánchez-Payá J, Hernández-García I, Barrenengoa Sañudo J, Rolando Martínez H, Camargo Ángeles R, Cartagena Llopis L, et al. Determinants of influenza vaccination in health staff: 2009-2010 season. *Gaceta sanitaria / SESPAS*. 2014 ;25(1):29–34.

162. Motegi T, Jones RC, Ishii T, Hattori K, Kusunoki Y, Furutate R, et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2013;8:259–71.
163. Rolink M, van Dijk W, van den Haak-Rongen S, Pieters W, Schermer T, van den Bemt L. Using the DOSE index to predict changes in health status of patients with COPD: a prospective cohort study. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2013;22(2):169-74.doi:10.410/pcrj.2013.00033.
164. Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2008;32(1):53–60.
165. Abu Hassan H, Abd Aziz N, Hassan Y HF. Does the duration of smoking cessation have an impact on hospital admission and health-related quality of life amongst COPD patients? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;14(9):493–8.
166. García-Sanz MT, Pol-Balado C, Abellás C, Cánive-Gómez JC, Antón-Sanmartín D, González-Barcala FJ. Factors associated with hospital admission in patients reaching the emergency department with COPD exacerbation. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2012;7(1):6.
167. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2002;346(13):988–94.
168. Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Archives of internal medicine*. 2005;165(3):265–72.
169. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *International Journal of Epidemiology*. 2006;35(2):337–44.
170. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infectious Diseases*. 2007. p. 658–66.
171. Jackson LA. Benefits of examining influenza vaccine associations outside of influenza season. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178(5):439–40.
172. Eurich DT, Marrie TJ, Johnstone J, Majumdar SR. Mortality reduction with influenza vaccine in patients with pneumonia outside “flu” season: Pleiotropic benefits or residual confounding? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178(5):527–33.
173. Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Neuzil KM, Barlow W, Jackson LA. Influenza vaccination and risk of community-acquired pneumonia in immunocompetent

elderly people: a population-based, nested case-control study. *The Lancet*. 2008;372(9636):398–405.

## 11. ANNEX

---

### *11.1. Altres articles publicats derivats del projecte*

**1:** Factores Asociados a recibir la vacunación antigripal en profesionales de atención primaria. Gac Sanit. 2015. (Manuscrit publicat).

*Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé-Illa F. Factores asociados a recibir la vacunación antigripal en profesionales de atención primaria. Gac Sanit. 2015 Sep-Oct;29(5):383-6. doi: 10.1016/j.gaceta.2015.02.004.*

Original breve

# Factores asociados a recibir la vacunación antigripal en profesionales de atención primaria



Josep Montserrat-Capdevila<sup>a,b,c,d,\*</sup>, Pere Godoy<sup>a,b,e,j</sup>, Josep Ramon Marsal<sup>f,g</sup> y Ferran Barbé-Illa<sup>a,c,e,h,i</sup>

<sup>a</sup> Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Lleida, Lleida, España

<sup>b</sup> Agencia de Salud Pública de Cataluña, Departamento de Salud, Generalitat de Catalunya, Lleida, España

<sup>c</sup> Instituto Catalán de la Salud (ICS), Lleida, España

<sup>d</sup> Área Básica de Salud (ABS) de Mollerussa, Lleida, España

<sup>e</sup> Departamentos de Medicina y Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Lleida, Lleida, España

<sup>f</sup> Unitat de Suport a la Recerca, Lleida; Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria (IDIAP) Jordi Gol, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>g</sup> Unidad de Epidemiología, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>h</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

<sup>i</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España

<sup>j</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 1 de diciembre de 2014

Aceptado el 9 de febrero de 2015

On-line el 12 de marzo de 2015

### Palabras clave:

Vacuna antigripal

Gripe

Personal sanitario

## R E S U M E N

**Objetivo:** Conocer la cobertura vacunal antigripal en profesionales de atención primaria y determinar los factores asociados a la vacunación (temporada 2013-2014).

**Métodos:** Estudio transversal realizado a 287 profesionales que cumplimentaron un cuestionario que incluía preguntas sobre conocimientos, creencias y actitudes frente a la gripe y la vacunación. Se determinó la cobertura y aquellas variables asociadas a recibir la vacunación, utilizando modelos de regresión logística no condicional.

**Resultados:** La participación fue del 47,2%. La cobertura vacunal fue del 60,3%; fue mayor en los profesionales > 55 años de edad, mujeres y pediatras. Factores asociados a recibirla fueron la percepción de que la vacunación protege la propia salud (*odds ratio* ajustada [ORa]: 11,1; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 3,41-35,9) y de que es efectiva (ORa: 7,5; IC95%: 0,9-59,3). No se halló asociación entre la vacunación y el conocimiento sobre la gripe y la vacunación, pero sí para prescribirla en gestantes, en > 65 años y en inmunodeprimidos.

**Conclusiones:** Se recomienda diseñar estrategias para aumentar la cobertura, basadas en cambiar actitudes negativas frente a la vacunación.

© 2014 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Factors associated with influenza immunization in primary care health workers

### A B S T R A C T

### Keywords:

Influenza vaccine

Influenza

Health personnel

**Objective:** To identify the influenza vaccination coverage in healthcare workers in primary care and to determine the factors associated with vaccination (2013-2014 season).

**Methods:** A cross-sectional study was carried out among 287 healthcare workers who completed a questionnaire that included questions about knowledge, beliefs and attitudes to influenza and vaccination. We estimated the vaccine coverage and identified the variables associated with vaccination of healthcare workers by using non-conditional logistic regression models.

**Results:** The participation rate was 47.2%. Vaccination coverage was 60.3% and was higher in workers older than 55 years, women and pediatricians. The factors associated with healthcare worker vaccination were the perception that vaccination confers protection (aOR: 11.1; 95%CI: 3.41-35.9) and the perception that it is effective (aOR: 7.5; 95%CI: 0.9-59.3). No association was found between receiving the vaccine and knowledge of influenza or vaccination. However, an association was found with prescribing vaccination to pregnant women, to persons older than 65 years, and to immunosuppressed individuals.

**Conclusions:** Strategies should be designed to increase coverage, based on changing negative attitudes of healthcare workers to vaccination.

© 2014 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmontser@alumni.unav.es](mailto:jmontser@alumni.unav.es) (J. Montserrat-Capdevila).

## Introducción

El virus de la gripe causa anualmente 100 millones de casos de enfermedad, 200.000 hospitalizaciones y 30.000 muertes en el mundo<sup>1</sup>. La Organización Mundial de la Salud y los Centers for Disease Control and Prevention<sup>2</sup> de los Estados Unidos recomiendan la administración anual de la vacuna al personal sanitario<sup>3</sup>, especialmente en atención primaria por su papel en los programas de salud comunitarios.

El porcentaje de vacunación antigripal por parte de los profesionales sanitarios para generar inmunidad de grupo debería ser de al menos un 80%<sup>4</sup>. A pesar de ello, las tasas de vacunación oscilan entre el 22,2% y el 56%<sup>5,6</sup> en la población española, y son inferiores a los objetivos fijados por el *Healthy People* (EE.UU.): 60% para el año 2010 y 90% para el año 2020<sup>7</sup>.

Hasta la fecha han sido escasos los trabajos españoles que han estudiado la frecuencia con que los profesionales sanitarios se vacunan frente a la gripe, así como los factores asociados a recibir la vacuna, y la mayoría se han realizado en personal hospitalario<sup>8</sup>.

El presente trabajo pretende investigar la asociación entre la vacunación antigripal y los conocimientos y las actitudes frente a la gripe y la vacunación de los médicos/as de familia, enfermeros/as y pediatras de atención primaria de la Región Sanitaria de Lleida.

## Material y métodos

Estudio transversal en una muestra no aleatoria de profesionales sanitarios de atención primaria de la Región Sanitaria de Lleida

**Tabla 1**

Factores demográficos asociados a la vacunación antigripal en profesionales sanitarios de la región de Lleida, temporada 2013-2014

	Vacunación, N (%)	ORc (IC95%)	ORa <sup>a</sup> (IC95%)
<i>Edad (años)</i>			
≤ 45	57/102 (55,9%)	1	1
45-54	59/96 (61,5%)	1,3 (0,71-2,2)	1,4 (0,71-2,7)
55-64	57/89 (64,0%)	1,4 (0,8-2,5)	2,6 (0,9-6,8)
<i>Sexo</i>			
Hombre	35/63 (55,7%)	1	1
Mujer	138/224 (61,7%)	1,3 (0,7-2,3)	1,3 (0,7-2,6)
<i>Categoría profesional</i>			
Médico/a de familia	67/118 (56,8%)	1	1
Pediatra	18/24 (75,0%)	2,3 (0,9-6,2)	2,2 (0,8-6,4)
Enfermero/a	88/145 (60,7%)	1,2 (0,7-1,9)	1,1 (0,6-1,9)
<i>Años de antigüedad</i>			
≤ 9	5/12 (41,7%)	1	1
10-29	117/190 (61,6%)	2,2 (0,7-7,3)	2,4 (0,7-8,4)
≥ 30	49/81 (60,6%)	2,14 (0,6-7,3)	1,57 (0,4-7,0)
<i>Participación como médico/a centinela</i>			
No	165/274 (60,2%)	1	1
Sí	8/13 (61,6%)	1,1 (0,3-3,3)	1,00 (0,3-3,3)
<i>Tipo de población</i>			
Rural	120/207 (58,0%)	1	1
Urbana	53/80 (66,3%)	1,4 (0,8-2,4)	1,4 (0,8-2,6)
<i>Convivir con hijos &lt;15 años</i>			
No	93/156 (59,6%)	1	1
Sí	80/131 (61,1%)	1,06 (0,7-1,7)	1,30 (0,7-2,5)
<i>Convivir en casa con enfermos crónicos</i>			
No	151/258 (58,50%)	1	1
Sí	22/29 (75,9%)	2,2 (0,9-5,4)	2,1 (0,8-5,6)
<i>Convivir en casa con personas ≥ 65 años</i>			
No	149/252 (59,1%)	1	1
Sí	24/35 (68,6%)	1,51 (0,7-3,2)	1,06 (0,4-2,6)

ORc: odds ratio cruda; ORa: odds ratio ajustada.

<sup>a</sup> Ajustada por edad, sexo, categoría profesional, años de antigüedad, participación como médico/a centinela, tipo de población rural/urbana, convivir con niños <15 años, enfermos crónicos o personas ≥ 65 años.

(temporada 2013-2014). La relación de los centros y de los profesionales la facilitó la Unitat de Suport a la Recerca del Institut Català de la Salut.

Un investigador distribuyó personalmente los cuestionarios a los profesionales de los diferentes centros, previa reunión explicativa del proyecto. Los participantes firmaron el consentimiento y cumplimentaron un cuestionario anónimo, adaptado de Kraut et al.<sup>9</sup>, con el mismo formato utilizado en el estudio publicado por

**Tabla 2**

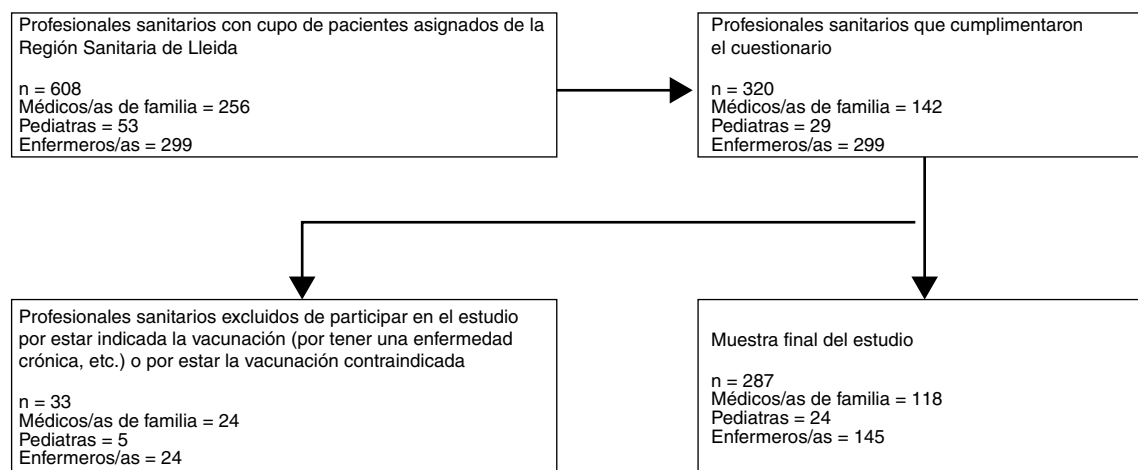
Vacunación antigripal de los profesionales sanitarios en función de los conocimientos y de las actitudes sobre la gripe y la vacunación. Región Sanitaria de Lleida, temporada 2013-2014

	Vacunación, N (%)	ORc (IC95%)	ORa (IC95%)
<i>Recomiendo la vacuna a gestantes en el 2º y 3º trimestre de embarazo</i>			
No	7/24 (29,2%)	1	1
Sí	155/235 (66,0%)	4,7 (1,8-11,8)	4,9 (1,8-13,0)
<i>Recomiendo la vacuna en personas ≥ 65 años</i>			
No	1/8 (12,5%)	1	1
Sí	169/272 (62,1%)	11,5 (1,4-94,7)	30,9 (2,5-386,7)
<i>Recomiendo la vacuna en pacientes con enfermedades crónicas</i>			
No	0/4 (0,0%)	1	1
Sí	172/282 (61,0%)	NA	NA
<i>Recomiendo la vacuna en pacientes inmunosuprimidos</i>			
No	2/12 (16,7%)	1	1
Sí	169/269 (62,8%)	8,5 (1,81-39,3)	17,8 (2,9-110,2)
<i>Mi médico/a (Unidad de Salud Laboral) me motivó para recibir la vacunación</i>			
No	105/190 (55,3%)	1	1
Sí	55/77 (71,4%)	2,0 (1,1-3,6)	2,0 (1,1-3,8)
<i>Me preocupaba contraer la gripe en el trabajo</i>			
No	29/110 (26,4%)	1	1
Sí	136/167 (81,4%)	12,3 (6,9-21,8)	13,1 (7,1-24,2)
<i>Creo que la vacuna es efectiva para prevenir la gripe y sus complicaciones</i>			
No	4/31 (12,9%)	1	1
Sí	164/249 (65,9%)	13,0 (4,4-38,4)	15,5 (4,8-49,8)
<i>Me preocupaba enfermar de gripe</i>			
No	27/115 (23,5%)	1	1
Sí	139/163 (85,3%)	18,88 (10,2-34,8)	23,6 (11,9-47,0)
<i>Me preocupaba contagiar la gripe a mi familia</i>			
No	18/88 (20,5%)	1	1
Sí	145/187 (77,5%)	13,4 (7,2-25,0)	17,0 (8,5-33,8)
<i>Me preocupaba contagiar la gripe a mis pacientes</i>			
No	18/83 (21,7%)	1	1
Sí	149/196 (76,0%)	11,5 (6,2-21,2)	12,5 (6,5-24,1)
<i>La vacunación del personal sanitario es importante para proteger a los pacientes de la gripe</i>			
No	18/63 (28,6%)	1	1
Sí	155/224 (69,2%)	5,6 (3,0-10,4)	6,4 (3,4-12,3)
<i>La vacunación es efectiva porque reduce los costes relacionados con el tratamiento de la gripe</i>			
No	21/61 (34,4%)	1	1
Sí	151/225 (67,1%)	3,9 (2,1-7,1)	4,4 (2,3-8,3)
<i>Vacunar personas de alto riesgo en cada temporada es una medida efectiva para reducir las complicaciones</i>			
No	2/11 (18,2%)	1	1
Sí	171/276 (62,0%)	7,3 (1,6-34,6)	11,1 (2,1-59,3)
<i>Vacunar al personal sanitario reduce el riesgo de brotes porque aumenta la inmunidad de grupo en lugares cerrados</i>			
No	35/94 (37,2%)	1	1
Sí	138/193 (71,5%)	4,2 (2,5-7,1)	4,7 (2,7-8,1)
<i>La vacuna es la medida más importante para prevenir la infección por el virus de la gripe</i>			
No	14/41 (34,1%)	1	1
Sí	159/246 (64,6%)	3,5 (1,8-7,1)	3,9 (1,9-8,2)

ORc: odds ratio cruda; ORa: odds ratio ajustada; NA: Not Avaluable.

<sup>a</sup>Ajustada por edad, sexo, categoría profesional, años de antigüedad, participación como médico/a centinela, tipo de población rural/urbana, convivir con niños <15 años, enfermos crónicos o personas ≥ 65 años.





**Figura 1.** Diagrama de flujo de los profesionales sanitarios de atención primaria participantes en el estudio.

el Grupo de Trabajo CIBERESP (encuesta sobre vacunación antigripal en trabajadores de primaria)<sup>10</sup>. Se recogió información de tipo demográfico; antecedentes de vacunación antigripal; participación como médico centinela; convivencia con enfermos crónicos, mayores de 65 años o niños menores de 15; y de conocimientos y actitudes frente a la gripe y la vacunación. Se definió el «conocimiento» como la información adquirida mediante educación o experiencia<sup>11</sup>, en este caso, sobre la vacunación antigripal y la gripe; y se entendió la «actitud» como la predisposición aprendida a responder de un modo consecuente<sup>11</sup> sobre la vacunación antigripal (a quién recomendarla, etc.). Las respuestas se dicotomizaron en dos categorías siguiendo un estudio previo<sup>10</sup>: positivas (categorías 1 [totalmente de acuerdo] y 2 [bastante de acuerdo] en una escala de Likert) y negativas (categorías 3 [ni en acuerdo ni en desacuerdo], 4 [bastante en desacuerdo] y 5 [totalmente en desacuerdo]).

Se compararon las variables sociodemográficas, de conocimientos, creencias y actitudes entre vacunados y no vacunados utilizando la prueba de ji al cuadrado. Las respuestas sobre conocimiento, creencias y actitudes se agruparon en dos categorías, como ya se ha descrito. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ . Se estimó la asociación entre cada variable y la vacunación mediante el cálculo de las *odds ratios* (OR) cruda y ajustada (ORa). Se consideraron variables de ajuste aquellas que en el análisis crudo resultaron con  $p < 0,2$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS v18.0.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del IDIAP (código P15/026).

## Resultados

Participaron 320 profesionales (47,2%) y fueron excluidos 33 por tener contraindicada la vacunación antigripal o presentar alguna patología en la cual la vacunación antigripal estuviera indicada. La muestra final la constituyeron 287 participantes (fig. 1).

La muestra estaba representada por 118 médicos/as de familia (el 41,1% de la muestra), 24 pediatras (8,4%) y 145 enfermeros/as (50,5%) ( $p < 0,01$ ). El 78,1% eran mujeres. Casi el 40% de los médicos/as de familia eran mayores de 55 años. Los/las pediatras eran más jóvenes que los/las enfermeros/as ( $p < 0,01$ ). El resto de las variables se describen en la tabla 1.

La probabilidad de vacunación fue mayor en los profesionales de 55 a 64 años de edad (ORa: 2,6; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,1-6,8) y en los/las pediatras (ORa: 2,2; IC95%: 0,8-6,4). Buena parte de las variables asociadas al conocimiento no resultaron significativas, pero se objetivó una asociación significativa con variables relacionadas con la actitud frente a la

gripe y la vacunación antigripal, como son la prescripción de la vacunación antigripal en los mayores de 65 años (ORa: 31,3; IC95%: 2,5-396,1), en inmunodeprimidos (ORa: 17,9; IC95%: 2,9-110,3) y en embarazadas en el segundo y el tercer trimestres (ORa: 4,9; IC95%: 1,9-13,2), la preocupación del profesional por enfermar (ORa: 11,1; IC95%: 3,4-35,9) o la percepción de que la vacunación antigripal es efectiva (ORa: 7,5; IC95%: 0,9-59,3) (tabla 2).

## Discusión

Se ha objetivado una cobertura vacunal (60,3%) superior a las de otros estudios realizados en población española<sup>5,6,10,12</sup>, que podría explicarse porque los profesionales de atención primaria tienen especial interés en la prevención de la salud comunitaria.

El estudio presenta algunas limitaciones. Aunque la intención de los autores era incluir a todos los profesionales sanitarios de atención primaria de la Región Sanitaria de Lleida, la participación en el estudio ha sido baja, del 47,2%. También existe la posibilidad de un sesgo de selección, puesto que los profesionales que respondieron el cuestionario podrían tener una cobertura vacunal superior respecto a los no respondedores. Otra limitación sería la falta de potencia estadística, que se traduce en no resultar significativas algunas variables. Como puntos fuertes cabe destacar que el estudio se ha realizado en atención primaria y en un ámbito poblacional más pequeño, pero con una cobertura vacunal y una participación superiores a las de la mayoría de los estudios<sup>6,13,14</sup>, que podría explicarse porque los cuestionarios se entregaron en mano.

La cobertura vacunal fue mayor en las mujeres (ORa: 1,3), hallazgo ya descrito previamente<sup>12</sup>, aunque también se ha publicado lo contrario<sup>10</sup>. Los/las pediatras presentaban mejor vacunación (ORa: 2,1) que los/las médicos/as de familia y que los/las enfermeros/as, resultado también descrito en otros trabajos<sup>11</sup> y que podría explicarse porque los/las pediatras suelen estar más sensibilizados/as con la importancia de la vacunación y porque sus conocimientos sobre las vacunas suelen ser mayores. No se ha objetivado asociación entre la vacunación y el conocimiento sobre la gripe y la vacunación antigripal, pero sí con la prescripción de la vacunación antigripal en gestantes, mayores de 65 años e inmunodeprimidos, apreciación también ya publicada<sup>10</sup>. Como en otros estudios, otro motivo para vacunarse fue para proteger la propia salud<sup>6,11,15</sup> y por la percepción de que la vacunación antigripal es efectiva<sup>11,14</sup>.

La cobertura vacunal observada ha sido mayor que en otros trabajos y podría explicarse, en parte, porque los programas de vacunación antigripal para los grupos de riesgo se vehiculan a través de atención primaria; por tanto, los profesionales podrían estar

más motivados para recibir la vacuna. Aun así, la cobertura vacunal no es la deseada. Es preciso analizar las causas de la negativa a recibir la vacunación antigripal y elaborar intervenciones que mejoren la confianza del trabajador hacia la vacunación.

En conclusión, los/las profesionales de mayor edad, los/las pediatras y las mujeres se vacunarían más. Existiría una asociación entre la vacunación de los profesionales y prescribir la vacunación antigripal en gestantes, en mayores de 65 años y en inmunodeprimidos, pero no con el conocimiento de la gripe y la vacunación antigripal.

El estudio detecta una cobertura vacunal superior a la de la mayoría de los estudios publicados hasta el momento. Sin embargo, esta cobertura se considera insuficiente, y por ello es preciso diseñar estrategias para conseguirla en los profesionales de atención primaria para prevenir la enfermedad y evitar la transmisión del virus a sus pacientes.

#### Editor responsable del artículo

Alberto Ruano-Ravina.

#### ¿Qué se sabe sobre el tema?

La cobertura de la vacunación antigripal en personal sanitario es baja. Son escasos los estudios que han determinado dicha cobertura y las razones por las que los profesionales rechazan administrarse la vacuna. Además, la mayoría de los estudios se han realizado en población hospitalaria.

#### ¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

El estudio aporta información relevante sobre la cobertura de vacunación antigripal en profesionales sanitarios de atención primaria y determina las variables asociadas a recibir o a declinar la vacunación. Conocer las razones por las que rechazan la vacuna antigripal facilitará el diseño de estrategias dirigidas a aumentar la tasa de vacunación entre los profesionales.

#### Contribuciones de autoría

Todos los firmantes han participado activamente en la elaboración del trabajo y aprueban la versión final. J. Montserrat-Capdevila, P. Godoy, J.R. Marsal y F. Barbé-Illa han participado en la concepción, el diseño y la elaboración del trabajo, y han interpretado los datos resultantes del análisis estadístico. P. Godoy y J.R. Marsal han realizado el análisis estadístico de los datos recogidos. J. Montserrat-Capdevila ha participado en la recogida de datos (la distribución personalmente de los cuestionarios por las diferentes Áreas Básicas de Salud de la Región Sanitaria). También todos los autores han contribuido en la escritura del artículo y en su revisión

crítica, aportando contribuciones intelectuales. Todos los autores firmantes aprueban la versión final para su publicación.

#### Financiación

Ninguna.

#### Conflictos de intereses

Ninguno.

#### Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de todos los profesionales de los centros de atención primaria de las comarcas de Lleida que han participado en el estudio. También agradecemos a la Dra. Àngela Domínguez la revisión de una versión preliminar del estudio.

#### Bibliografía

1. Sprenger MJ, Mulder PG, Beyer WE, et al. Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease, 1967–1989. *Int J Epidemiol*. 1993;22:334–40.
2. Pearson ML, Bridges CB, Harper SA. Influenza vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1–16.
3. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355:93–7.
4. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009;58:1–52.
5. Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, et al. Influenza vaccination coverages among children, adults, health care workers and immigrants in Spain: related factors and trends, 2003–2006. *J Infect*. 2008;57:472–80.
6. Martínez-Baz I, Díaz-González J, Guevara M, et al. Attitudes, perceptions and factors associated with influenza vaccination among primary healthcare professionals in Navarre, 2011–2012. *An Sist Sanit Navar*. 2013;36:263–73.
7. Healthy People [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services; Healthy People 2020 Topics and Objectives. [Consultado el 05/02/2015.] Disponible en: <http://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/immunization-and-infectious-diseases/objectives>
8. Peña A, Martínez A, Urbiztondo L. Conocimientos, actitudes y creencias de los profesionales sanitarios de atención primaria sobre la vacuna y la vacunación antigripal. *Vacunas*. 2005;6:46–50.
9. Kraut A, Graff L, McLean D. Behavioral change with influenza vaccination: factors influencing increased uptake of the pandemic H1N1 versus seasonal influenza vaccine in health care personnel. *Vaccine*. 2011;29:8357–63.
10. Domínguez A, Godoy P, Castilla J, et al. Knowledge of and attitudes to influenza vaccination in healthy primary healthcare workers in Spain, 2011–2012. *PLoS One*. 2013;8:e81200.
11. Eiser J. *Psicología social: actitudes, cognición y conducta social*. Madrid: Pirámide; 1989. p. 32.
12. Sánchez-Payá J, Hernández-García I, Barrenegoa Sañudo J, et al. Determinantes de la vacunación antigripal en personal sanitario, temporada 2009–2010. *Gac Sanit*. 2014;25:29–34.
13. García de Codes Ilario A, Arrazola Martínez MP, de Juanes Pardo JR, et al. Vacunación frente a la gripe en trabajadores de un hospital general. Estrategias para incrementar su cobertura. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:532–4.
14. Castilla J, Martínez-Baz I, Godoy P, et al. Trends in influenza vaccine coverage among primary healthcare workers in Spain, 2008–2011. *Prev Med (Baltim)*. 2013;57:206–11.
15. Elorza Ricart JM, Campins Martí M, Martínez Gómez X, et al. Vacunación antigripal y personal sanitario: estrategias para aumentar la cobertura en un hospital de tercer nivel. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:451–2.

**2:** Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study. BMC Fam Pract. 2015. (Manuscript en viat).

From: **BioMed Central Editorial** <[editorial@biomedcentral.com](mailto:editorial@biomedcentral.com)>

Date: 2015-10-14 8:59 GMT+02:00

Subject: MS: 9886492801649234 - Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study.

To: Dr Josep Montserrat-Capdevila <[jmontser@alumni.unav.es](mailto:jmontser@alumni.unav.es)>

MS: 9886492801649234

Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study.

Josep Montserrat-Capdevila, Pere Godoy, Josep Ramon Marsal, Ferran Barbé and Leonardo Galván

Dear Dr Montserrat-Capdevila,

Thank you for submitting your revised manuscript.

I am sorry to call on your time again, but before we proceed further, the Editor would like to request additional modification **for your manuscript prior to acceptance.**

-----  
Editor's comment:

1. Please confirm that approval for your study was obtained from all seven primary care centers and please provide the name of all IRBs which approved the study protocol in your Methods
2. Please confirm whether informed consent, written or verbal, was obtained from all participants and clearly state this in your manuscript. If the need for consent was waived by an IRB or is deemed unnecessary according to national regulations, please clearly state this, including the name of the IRB or a reference to the relevant legislation.
3. Please provide a single Competing Interests section, encompassing both financial and non-financial interests. If there are no competing interests to declare, this section should state "The author(s) declare that they have no competing interests"
4. Please detail the individual contributions of each author in the Authors Contributions

section, according to our Instructions for Authors:

<https://www.biomedcentral.com/bmcfampract/authors/instructions/researcharticle#formatting-contributions>

5. There are two figure 1's uploaded, please remove one of these.

- Please remove additional file 1

-----

We would be grateful if you could address the comments in a revised manuscript and provide a cover letter giving a point-by-point response to the concerns.

Please also ensure that your revised manuscript conforms to the journal style ([http://www.biomedcentral.com/info/ifora/medicine\\_journals](http://www.biomedcentral.com/info/ifora/medicine_journals)). It is important that your files are correctly formatted.

We look forward to receiving your revised manuscript by 21 October 2015. If you imagine that it will take longer to prepare please give us some estimate of when we can expect it.

You should upload your cover letter and revised manuscript through [http://www.biomedcentral.com/manuscript/login/man.asp?txt\\_nav=man&txt\\_man\\_id=9886492801649234](http://www.biomedcentral.com/manuscript/login/man.asp?txt_nav=man&txt_man_id=9886492801649234). You will find more detailed instructions at the base of this email.

Please don't hesitate to contact me if you have any problems or questions regarding your manuscript.

With best wishes,

Ms Sarah Jane Ecal  
on behalf of Dr Antonis Kousoulis

e-mail: [editorial@biomedcentral.com](mailto:editorial@biomedcentral.com)

Web: <http://www.biomedcentral.com/>

66 ABSTRACT:

67

68 BACKGROUND: The risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)  
69 depends on the severity of disease and other less well known factors. Predictive models of  
70 exacerbation are more accurate than the forced expiratory volume in one second (FEV1).  
71 The objective was to design a model that predicts the risk of exacerbation in COPD.

72

73 METHODS: Retrospective cohort study with data from the electronic medical records of  
74 patients diagnosed with COPD in the province of Lleida (Spain). A total of 2,501 patients were  
75 followed during 3 years. The dependent variable was acute exacerbation; independent  
76 variables were: clinical parameters, spirometry results, severity of disease, influenza and 23-  
77 valent pneumococcal immunisation, comorbidities, smoking and history of exacerbation. The  
78 association of these variables with disease exacerbation was measured by the adjusted odds  
79 ratio using a logistic regression model.

80

81 RESULTS: Mean age at the start of the study was 68.38 years (SD=11.60) and 74.97% patients  
82 were men; severity of disease was considered mild in 50.82% of patients, moderate in 35.31%,  
83 severe in 9.44% and very severe in 4.44%. During the three year study period up to 83.17% of  
84 patients experienced at least one exacerbation. Predictive factors in the model were age,  
85 gender, previous exacerbations, influenza and 23-valent pneumococcal immunisations, number  
86 of previous visits to the General Practice and severity (GOLD), with an area under the ROC  
87 curve (AUROC) of 0.70.

88

89 CONCLUSIONS: This model can identify patients at high risk of acute exacerbation. Preventive  
90 measures and modification of treatment in these high-risk patients would improve survival.

91

92

93 Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); Risk factors; Acute Disease.

94

95

96

97

100 **Introduction:**

101 The global burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is high.<sup>1</sup> Some patients  
 102 with COPD experience three episodes of acute exacerbation per year on average.<sup>2</sup> Most acute  
 103 exacerbation episodes require medical attention, either in primary care or in hospital.<sup>3</sup>

104 Predictive factors of exacerbation are still not completely understood.<sup>4–9</sup> However, acute  
 105 exacerbations are known to accelerate the severity of disease,<sup>3</sup> contribute to irreversible  
 106 decline of pulmonary function<sup>10</sup>, have a negative impact on quality of life<sup>11</sup> and decrease  
 107 survival.<sup>12</sup> The proportion of treatment failure in patients with acute exacerbations is high (20-  
 108 40%)<sup>13</sup> and it is associated with elevated health costs.<sup>14</sup>

109 Traditionally, a decrease in forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) has been considered  
 110 one of the main risk factors of exacerbation. However, FEV<sub>1</sub> does not discriminate between  
 111 stable periods of disease and acute exacerbations, and is less effective in the late stages of the  
 112 disease.<sup>3</sup> Indeed, some patients with low FEV<sub>1</sub> have never experienced acute exacerbations,  
 113 and a higher FEV<sub>1</sub> does not rule out the risk of exacerbation.<sup>15</sup>

114 It is essential to consider COPD as a systemic disease rather than just pulmonary, since it is  
 115 associated with symptoms in other organs and with comorbidities<sup>16,17</sup> that can determine the  
 116 risk of acute exacerbation. Consequently, new multifactorial predictive models for exacerbation  
 117 are required.<sup>18</sup> The BODE index, which comprises Body Mass Index, airflow Obstruction,  
 118 Dyspnoea and Exercise (distance walked in 6 minutes) is a predictive factor of mortality in  
 119 COPD and a better predictive factor for acute exacerbation than FEV<sub>1</sub>.<sup>19</sup> The study of Marin et  
 120 al. showed that the BODE index was a better predictive method than FEV<sub>1</sub> for acute  
 121 exacerbation in patients with COPD.<sup>19</sup> However, the six minute walk test is not easily  
 122 implemented in primary care. Other models have been proposed<sup>20–22</sup>. Nonetheless, new  
 123 models with variables that can be obtained easily and quickly are needed.

124 Factors related to acute exacerbation are still poorly understood.<sup>5</sup> Some variables have been  
 125 identified with risk of exacerbation. However, further studies are needed to prove the  
 126 association of these factors with acute exacerbation and to validate models of prediction.<sup>23</sup>

127 Factors such as the characteristics of the population, prevalence of risk factors, severity of  
 128 COPD and aspects of the health system<sup>3</sup> result in a geographical variation in the incidence of  
 129 exacerbation.<sup>24</sup> In consequence, predictive models should be adjusted to different settings.

The objective of this study was to determine predictive factors associated with exacerbation of COPD in a primary care cohort of patients in Catalonia (Spain) with a high percentage of mild and moderate severity during a three year follow up.

#### **Methods:**

A retrospective cohort study was carried out with 2,501 patients with a COPD diagnosis from seven primary care centres of the Lleida Health Region (catchment population: 172,950). The criteria of inclusion were over 40 years of age with a diagnosis of COPD in 2010 in primary care electronic medical records and having a spirometry test in the last two years. GOLD criteria were followed for the diagnosis of COPD: <sup>25</sup> a post bronchodilator  $FEV_1/FVC < 0.7$  when the patient is in the stable phase of the disease. For a patient to be included in the study, the electronic medical records must also contain the result of a spirometry test from the previous 2 years. The dependent variable was acute exacerbation of COPD, defined as an increase in dyspnoea, amount and purulence of sputum <sup>26</sup> that require treatment with systemic steroids and/or antibiotics (moderate exacerbations) or that require hospitalization (severe exacerbations).<sup>27</sup> The referral hospitals were the University Hospital Arnau de Vilanova and the Hospital Santa Maria de Lleida. These were the two hospitals where the patients that required admission were referred. Exacerbations between November 2010 and October 2013 were computed. Data sources were the primary care electronic medical records (e-CAP) and the Health Department Pharmacy Unit Register. The following independent variables were collected at the beginning of the study: age, gender, spirometry results ( $FEV_1/CVF$ ,  $FVC$ ,  $FEV_1$ ), comorbidities (heart failure, ischemic heart disease, diabetes, chronic kidney failure, atrial fibrillation and anaemia), history of smoking, 23-valent pneumococcal and influenza immunisations for the 2009/10 season, years since COPD was diagnosed, number of visits to the health centre and number of acute exacerbations in the year prior to the start of the study, and COPD severity according to the GOLD Guidelines. This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Primary Care Research Institute (IDIAP) Jordi Gol of Barcelona (P14/022).

Statistical analysis



A descriptive analysis of the data was performed. Quantitative variables were described using the mean and standard deviation and categorical variables using the absolute and relative frequencies. Hypothesis testing to evaluate the association of independent variables with the clinical outcome (COPD exacerbation) was performed using the Chi-square test for categorical variables and Student's t test or Mann-Whitney's U test for continuous variables. The crude odds ratio (OR) was calculated for each independent variable included in the model.

A derivation cohort (70%) and a validation cohort (30%) were randomly generated. The score was adjusted in the derivation cohort and the predicted probability, power and calibration were estimated from the 30% included in the validation cohort. The score included all variables associated with an outcome with a *P* value <0.2. The risk score was adjusted for the 3-year period with a logistic regression analysis using automatic (forward and backward) variable selection algorithms. Selected variables were included in the model if the *P* value of the effect was <0.1. The characteristics of the calibration were evaluated by the Hosmer-Lemeshow test and the discriminatory power using the c- statistic of the area under the curve (AUC).

Statistical Interaction and quadratic effect were tested for all quantitative variables.

Statistical significance was considered if *P*-value <0.05. All analyses were performed using the statistical package SPSS v15.0.

## **Results:**

Mean age of the 2,501 patients at the start of the study was 68.38 years (SD=11.60) and 75% were men. Severity of disease (GOLD) was mild in 50.82% patients, moderate in 35.31%, severe in 9.44% and very severe in 4.44%. The year prior to the start of the study a total of 20.23% patients had experienced at least one episode of acute exacerbation and the average number of visits to the physician or nurse in primary care was 25. With regard to immunisation, 70.45% had received the 23-valent pneumococcal vaccine and 71.41% the influenza vaccine during the 2009/10 season (season prior to the start of the study).

Table 1 shows the characteristics of the patients in relation to acute exacerbations. Patients who experienced acute exacerbations were older, had attended the primary care centre more often during 2009, presented more comorbidities (heart failure, ischemic heart disease, diabetes, chronic kidney failure, atrial fibrillation and anaemia) and had experienced more

acute exacerbations during the year prior to the start of the study. Up to 83.17% of patients experienced at least one episode of acute exacerbation during the 3-year follow up. Patients with a higher severity of disease (GOLD grades III and IV) experienced higher rates of acute exacerbation (Table 2), and had higher rates of immunisation with the 23-valent pneumococcal and influenza vaccines during the 2009/2010 season ( $p<0.001$ ).

The multivariate analysis (Table 3) shows that the following factors are significantly associated with COPD exacerbation: age (mean 68 years ( $aOR=1.01$ ), gender (woman) ( $aOR=1.46$ ), gender (woman) x age (mean 68 years ( $aOR=0.96$ ), previous exacerbations ( $aOR=7.44$ ), severe or very severe disease (GOLD), ( $aOR=1.57$ ), number of visits to the primary care centre (from 25 to 50 visits ( $aOR=1.64$ ); over 50 visits ( $aOR=2.95$ ) in relation to the standard ( $<25$  visits), influenza vaccine ( $aOR=2.00$ ), 23-valent pneumococcal vaccine ( $aOR=1.82$ ), influenza x 23-valent pneumococcal vaccine ( $aOR=0.46$ ). Patients immunised with the pneumococcal and influenza vaccines had a 54% lower risk of exacerbation. All these variables were significantly associated with COPD exacerbation, with a discriminatory power of 0.71. Figure 1 shows the calibration and discriminatory power of the predictive model. The predictive factor more strongly associated with disease exacerbation was acute exacerbation during the year prior to the start of the study, which increased the risk of experiencing acute exacerbation by 7.44 during the following 3 years.

## Discussion:

In this study, patients with at least one episode of exacerbation during the 3-year follow-up were older and more often men; they had a higher COPD severity grade (GOLD III and IV), they had experienced more acute exacerbation episodes during the year prior to the study and had attended the primary care centre more often due to a higher prevalence of comorbidities. Older patients experienced a higher rate of acute exacerbation episodes, probably because pulmonary function decreases with time and because of the accumulative effect of risk factors such as smoking. On the other hand, this study confirms the effectiveness of the influenza and 23-valent pneumococcal vaccines. Indeed, immunisation reduces risk practically by half. This model could be used in primary care visits to identify patients with a higher risk of exacerbation.

## Interpretation of results based on the literature

Other authors have researched similar predictive models for exacerbation, with slight differences. Miravittles et al.<sup>28</sup> designed a model for exacerbation with the following variables: age, FEV<sub>1</sub> (GOLD severity) and chronic sputum production, and obtained an area under the ROC curve (AUROC) of 0.601. Our model also includes age and FEV<sub>1</sub>, though it achieves a higher discriminatory power. Motegi et al.<sup>29</sup> compared three predictive models of COPD exacerbation: the DOSE (dyspnoea, degree of airflow limitation, smoking and exacerbations); BODE (body mass index, degree of airflow limitation, dyspnoea and exacerbations); and ADO (age, dyspnoea, degree of airflow limitation) indices. These predictive models had a discriminatory power (ROC curve) of 0.75, 0.65 and 0.64, respectively. The authors concluded that the best model to predict future exacerbations in COPD patients was the DOSE index. Our model has a higher AUROC than those found by Motegi et al. for the BODE and ADO indices, and it also contains risk factors common to the three models: age, degree of airflow limitation and history of exacerbation. Make et al.<sup>20</sup> developed a score (SCOPEX) that included variables such as gender, number of COPD maintenance medications, number of exacerbations in the previous year, FEV<sub>1</sub>/FVC and number of daily short-acting bronchodilators for clinicians to predict exacerbations. Moberg et al.<sup>21</sup> used measures of exercise capacity and dyspnoea scores to develop the iBODE index as a predictor. While Schembri et al.<sup>22</sup> also developed a predictive model based on data collected from clinic visits on demography, spirometry, smoking history, dyspnoea score, BMI and other variables.

In our model, a history of exacerbation is the best predictive factor for exacerbation, followed by an age over 68. The study by Hurst et al. also concluded that a history of exacerbation during the previous year was the best predictive factor of acute exacerbation.<sup>30</sup>

As in other studies, the male sex was a risk factor of exacerbation due to the smoking habits. However, other studies have reported a higher risk of exacerbation in females.<sup>31</sup>

Our study further supports the evidence on the effectiveness of influenza and 23-valent pneumococcal immunisations in significantly reducing the risk of acute exacerbation.<sup>32, 33</sup> This study contributes a new predictive model of COPD exacerbation with variables that are easily and swiftly collected. The high discriminatory power makes this model adequate for use in primary care.

### **Strengths and limitations of the study**

The main strengths of the study are the length of the follow-up period (3 years) and characteristics of the cohort (the sample consists of a high percentage of patients with mild and

moderate severity, unlike other studies, thus, our sample is more representative of the spectrum of the disease in the community. The primary care electronic medical records include all patients with a diagnosis of COPD in our region. In contrast, hospitals registers only include patients with the most severe forms of the disease.

The study has also some limitations. The information was obtained from primary care electronic medical records, where some variables such as smoking and influenza and pneumococcal immunisations can be underreported. Some series like the UPLIFT studies found a prevalence of 29% of smokers,<sup>34</sup> whereas another reports a prevalence as low as 4.4%,<sup>6</sup> much less than our study.

The study included patients with a diagnosis of COPD and with a spirometry result from 2 years prior to the start of the study. These inclusion criteria ensure that all patients were correctly diagnosed, but might exclude patients with COPD either because of underreporting or because they did not have a spirometry result in their electronic medical records. Such patients would probably be those with a mild disease. Also, patients were considered immunised against influenza or pneumococcal disease only when the immunisation was registered in the eCAP. When patients are immunised in private clinics it might not be adequately recorded. Some patients may give up smoking after the study and this change was not registered. Consequently, the effects of smoking and the protective effect of immunization might be underestimated. With regard to influenza immunisation, we only considered the 2009/10 seasonal immunisation. However, immunised patients tend to attend immunisations every year<sup>35</sup> and thus those immunised during the 2009/10 season were probably also immunised during the following seasons. Some variables studied in other models, such as weight/BMI, exercise/functional capacity or dyspnoea, were not investigated due to a lack of comprehensive information for all patients. Lastly, we must highlight that the predictors objectified in this study may vary depending on the geographical area of the study and the characteristics of health systems specific for each one, which is why more studies are needed in different health regions.

#### **Implications for future research and practice**

Some risk factors might vary in different settings. Other variables should be investigated in other future models and in other places, like the number of medication<sup>20</sup>, seasonality<sup>36, 37</sup>,

sleep disturbance<sup>38</sup> and exposure to pollutants<sup>39, 40</sup>. Our study reports risk factors of COPD exacerbation in a specific region of Spain. External validation of this predictive model is required before implementing it in other cohorts of patients with COPD.

## **Conclusions:**

This predictive model of acute exacerbation in COPD can be easily and quickly implemented in primary care. Patients at high risk could be identified for preventive action, such as immunisation and for intensification of treatment. As a consequence, quality of life and survival rates in patients with COPD would improve.

## **Competing interests**

The authors declare that no funds have been received to conduct this study. The authors declare that they do not have any conflicts of interest. The authors declare that they have no competing interests.

## **Non-financial competing interests**

There are not any non-financial competing interests (political, personal, religious, ideological, academic, intellectual, commercial or any other) to declare in relation to this manuscript.

## **Authors' contributions**

All authors have participated in the study and in the preparation of the manuscript, and have approved the final version sent to Respiratory Care. Dr Montserrat-Capdevila, Dr Godoy, Mr Marsal and Dr Barbé planned, designed and executed the study; these authors have been involved in the data analysis and interpretation of the results of the study. All authors have participated in writing the manuscript, either directly or through critical review of the scientific content. All authors have read and approved the final version of the manuscript. Dr Godoy and Mr Marsal have performed the statistical analysis.

**Acknowledgements:** We want to thank the IDIAP Jordi Gol for the translation of this manuscript into English.

**References:**

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.
2. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003;48(12):1204-13; discussion 1213-5.
3. Franciosi LG, Page CP, Celli BR, Cazzola M, Walker MJ, Danhof M, et al. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2006;7:74.
4. Fabbri L, Beghé B, Caramori G, Papi A, Saetta M. Similarities and discrepancies between exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53(9):803-8.
5. Holgate ST. Priorities for respiratory research in the UK. *Thorax* 2007;62(1):5-7.
6. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(4):396-401.
7. Baker CL, Zou KH, Su J. Risk assessment of readmissions following an initial COPD-related hospitalization. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:551-9.
8. Bertens LCM, Reitsma JB, Moons KGM, van Mourik Y, Lammers JWJ, Broekhuizen BDL, et al. Development and validation of a model to predict the risk of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:493-9.
9. Makita C, Nakamura T, Takada A, Takayama K, Suzuki M, Ishikawa Y, et al. Clinical outcomes and toxicity of proton beam therapy for advanced cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol* 2014;9:26.

340 10. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and  
341 recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J*  
342 *Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1608-13.

343 11. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul E a, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of  
344 exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease.  
345 *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 1):1418-22.

346 12. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J*  
347 *Suppl* 2003;41:46s - 53s.

348 13. Donaldson GC, Seemungal T a R, Bhowmik a, Wedzicha J a. Relationship between  
349 exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary  
350 disease. *Thorax* 2002;57(10):847-52.

351 14. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on  
352 cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health  
353 and Human Services, Public Health Services, National Institutes of Health. 2004.

354 15. Mador MJ, Sethi S. Systemic inflammation in predicting COPD exacerbations. *JAMA*  
355 2013;309(22):2390-1.

356 16. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different  
357 multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary  
358 disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:521-6.

359 17. Wouters EFM. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD.  
360 *Thorax* 2002;57(12):1067-70.

361 18. Dijk WD van, Bemt L van den, Haak-Rongen S van den, Bischoff E, Weel C van, Veen JCCM  
362 in 't, et al. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A  
363 systematic review. *Respir Res* 2011;12:151.

364 19. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, Martinez-Camblor P, Soriano JB, Agusti AGN, et al.  
365 Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med*  
366 2009;103(3):373-8.

367 20. Make BJ, Eriksson G, Calverley PM, Jenkins CR, Postma DS, Peterson S, et al. A score to  
368 predict short-term risk of COPD exacerbations (SCOPEX). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*  
369 2015;10:201-9.

370 21. Moberg M, Vestbo J, Martinez G, Williams JE a, Ladelund S, Lange P, et al. Validation of  
371 the i-BODE Index as a Predictor of hospitalization and Mortality in Patients with COPD  
372 Participating in Pulmonary Rehabilitation. *COPD* 2013;1-7.

373 22. Schembri S, Anderson W, Morant S, Winter J, Thompson P, Pettitt D, et al. A predictive  
374 model of hospitalisation and death from chronic obstructive pulmonary disease. *Respir*  
375 *Med* 2009;103(10):1461-7.

376 23. Al-ani S, Spigt M, Hofset P, Melbye H. Predictors of exacerbations of asthma and COPD  
377 during one year in primary care. *Fam Pract* 2013;30(6):621-8.

378 24. Otero González I, Blanco Aparicio M, Montero Martínez C, Valiño López P, Vereá  
379 Hernando H. The epidemiology of COPD and asthma exacerbations in a general hospital.  
380 *Arch Bronconeumol* 2002;38(6):256-62.

381 25. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the  
382 diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD  
383 executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):532-55.

384 26. Sapey E, Stockley R a. COPD exacerbations . 2: aetiology. *Thorax* 2006;61(3):250-8.

385 27. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility  
386 to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*  
387 2010;363(12):1128-38.

388 28. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors  
389 associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of



- ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration* 2000;67(5):495-501.
29. Motegi T, Jones RC, Ishii T, Hattori K, Kusunoki Y, Furutate R, et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:259-71.
  30. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363(12):1128-38.
  31. Kilic H, Kokturk N, Sari G, Cakir M. Do females behave differently in COPD exacerbation? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:823-30.
  32. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev* 2006;(1):CD002733.
  33. Viejo JLB. Vaccination against pneumococcal infection in adults. *Rev Esp Quimioter* 2009;22 Suppl 1:26-8.
  34. Soler-Cataluña JJ, García MAM. Impact of efficacy and mortality studies (TORCH and UPLIFT) in bronchodilator treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2009;45 Suppl 5:14-20.
  35. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal J-R, Cruz I, Solanes M. Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospital admission due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32(2):70-5.
  36. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestbo J, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study 2012:38-45.
  37. Donaldson GC, Goldring JJ, Wedzicha JA. Influence of season on exacerbation characteristics in patients with COPD. *Chest* 2012;141(1):94-100.

38. Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008;63(11):951-5.

39. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009:233-43.

40. Song Q, Christiani DC, XiaorongWang, Ren J. The global contribution of outdoor air pollution to the incidence, prevalence, mortality and hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(11):11822-32.

439 Table 1: Characteristics of patients at the beginning of the study and description of variables  
 440 associated with acute exacerbation during the 3-year follow-up.  
 441

	Exacerbation (treatment during next 3y)			All (n=2501)
	No (n=421)	Yes (n=2080)	p	
Age <sup>1</sup>	65.62 (11.90)	68.94 (11.50)	0.001	68.38 (11.60)
COPD History (years) <sup>1</sup>	2.86 (3.50)	3.69 (4.40)	0.001	3.55 (4.30)
Num. of visits (2009) <sup>1</sup>	18.01 (14.30)	25.96 (18.70)	0.001	24.63 (18.30)
FEV1 <sup>1</sup>	66.38 (23.20)	62.80 (24.40)	0.004	63.38 (24.30)
Gender (female) <sup>2</sup>	79 (18.76%)	547 (26.30%)	0.001	626 (25.03%)
23-valent Pneumococcal <sup>2</sup>	242 (57.48%)	1520 (73.08%)	0.001	1762 (70.45%)
2009 influenza vaccine <sup>2</sup>	242 (57.48%)	1544 (74.23%)	0.001	1786 (71.41%)
Exacerbation 2009 <sup>2</sup>	20 (4.75%)	486 (23.37%)	0.001	506 (20.23%)
Number of comorbidities <sup>3</sup>	0.34 (0.70)	0.45 (0.70)	0.002	0.43 (0.70)
Smoking <sup>2</sup>	178 (42.28%)	666 (32.02%)	0.001	844 (33.75%)
Gold (Severity) <sup>2</sup>			0.062	
Mild COPD	223 (52.97%)	1048 (50.38%)		1271 (50.82%)
Moderate COPD	157 (37.29%)	726 (34.90%)		883 (35.31%)
Severe COPD	27 (6.41%)	209 (10.05%)		236 (9.44%)
Very Severe COPD	14 (3.33%)	97 (4.66%)		111 (4.44%)
Hospital Admission <sup>2</sup>	62 (14.73%)	750 (36.06%)	0.001	812 (32.47%)
Death <sup>2</sup>	39 (9.26%)	275 (13.22%)	0,025	314 (12.55%)

443 <sup>1</sup>mean (SD): Mann-Whitney U test.  
 444 <sup>2</sup>absolute and relative frequency. Chi-square test.

<sup>3</sup>*Number of comorbidities: Ischemic Heart Disease, Heart Failure, Diabetes, Anaemia, Atrial Fibrillation and Chronic Renal Failure.*

*The statistical significance is fixed for p-value <0.05.*

465     Table 2: Immunisation and acute exacerbation in relation to severity of COPD.

466

	Mild (n=1271)	Moderate (n=883)	Severe (n=236)	Very Severe (n=111)	All (n=2501)	p
23-valent Pneumococcal <sup>1</sup>	866 (68.14%)	628 (71.12%)	185 (78.39%)	83 (74.77%)	1762 (70.45%)	0.002
2009 influenza vaccine <sup>1</sup>	880 (69.24%)	636 (72.03%)	183 (77.54%)	87 (78.38%)	1786 (71.41%)	0.002
Exacerbation (treatment during next 3y or hospital admission) <sup>1</sup>	1048 (82.45%)	726 (82.22%)	209 (88.56%)	97 (87.39%)	2080 (83.17%)	0.043

467

468     <sup>1</sup>absolute and relative frequency. Chi-square test.

469

470

471

472

473     Table 3: Predictive factors of COPD exacerbation during the 3-year follow-up period.

474

	Exacerbation (treatment in next 3y)		
	OR	95% CI	p
Num. Of visits 2009 (Standard < 25v)			0.001

25 - 50	1.64	(1.17 – 2.29)	0.004
> 50	2.95	(1.25 – 6.94)	0.013
Gender (Female)	1.46	(1.04 – 2.04)	0.028
Exacerbation	7.44	(3.77 – 14.70)	0.001
INT: Female * Age (mean 68y)	0.96	(0.93 – 0.99)	0.003
Age (mean 68y)	1.01	(1.00 – 1.03)	0.087
Gold Severity Grade (Severe or Very Severe)	1.57	(1.01 – 2.45)	0.046
2009 influenza vaccine	2.00	(1.12 – 3.58)	0.019
23-valent Pneumococcal vaccine	1.82	(1.00 – 3.29)	0.049
INT: 2009 influenza vaccine * Pneumococcal	0.46	(0.20 - 1.02)	0.055
<b><u>Derivation</u></b>			
Hosmer & Lemeshow	1.10		0.997
AUC ROC	0.71	(0.68 – 0.74)	< 0.001
<b><u>Validation</u></b>			
Hosmer & Lemeshow	41.00		<0.001
AUC ROC	0.69	(0.64 – 0.74)	<0.001

475

476 *INT: Interaction*

477 *OR, odds ratio*

478 OR was adjusted for: Num. of visits, gender, exacerbation, GOLD severity grade,  
479 influenza vaccine,23-valent pneumococcal vaccine.

480

481

482      Figure 1: Exacerbation ROC curve after 3 years of follow up (validation and derivation cohorts).

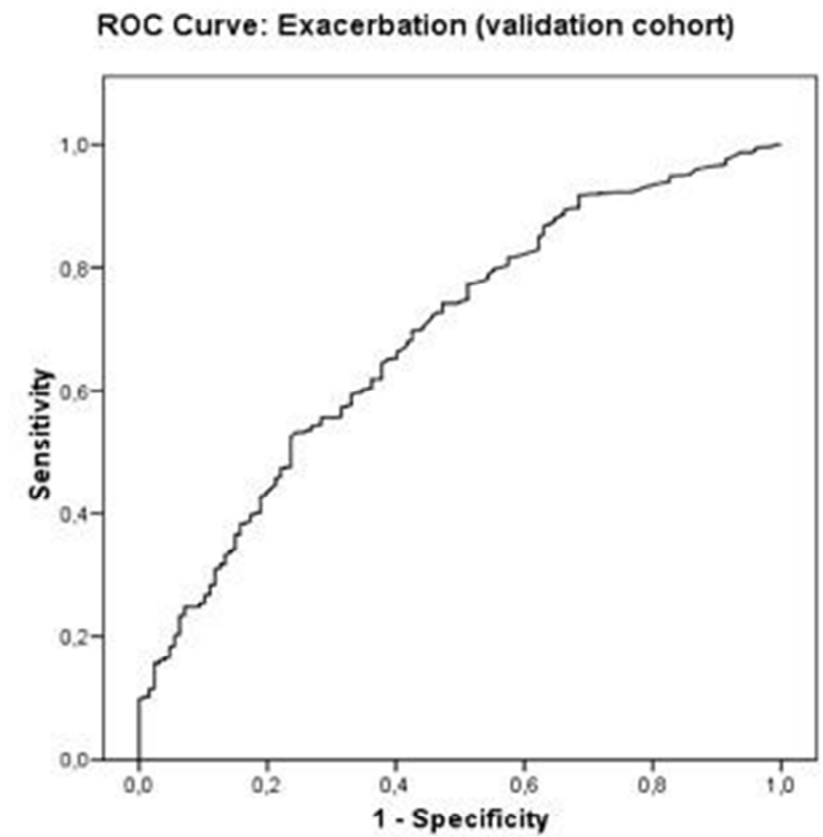
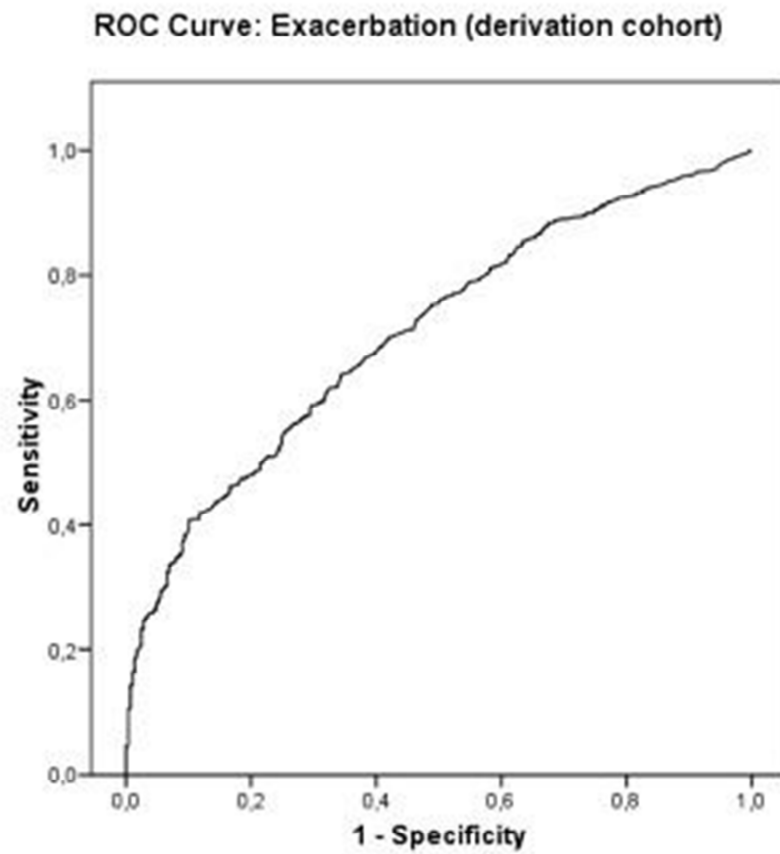


Figure 1



